

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina



Klinikinės medicinos instituto
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Emilija Savickaitė, 6 kursas, 15 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Trigliceridemijos sukeltas ūminis pankreatitas. Literatūros apžvalga

Triglyceridaemia–Induced Acute Pancreatitis. Literature Review

Darbo vadovas

asist. dr. Benediktas Kurlinkus

Katedros ar klinikos vadovas

prof. habil. dr Kęstutis Strupas

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas

emilija.savickaite.2@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA.....	4
SUMMARY	5
ĮVADAS.....	6
METODIKA.....	8
REZULTATAI.....	8
HIPERTRIGLICERIDEMIJOS SUKELTO ŪMINIO PANKREATITO APŽVALGA	8
EPIDEMIOLOGIJA	8
KLASIFIKACIJA	10
LIGOS PATOGENETINIAI MECHANIZMAI.....	13
KLINIKINĖ IŠRAIŠKA	17
DIAGNOSTIKA.....	18
GYDYMAS	20
PROGNOZĖ.....	25
PREVENCIJA	27
NĖŠTUMAS IR TRIGLICERIDEMIJOS SUKELTAS ŪMINIS PANKREATITAS.....	28
REZULTATŲ APIBENDRINIMAS.....	32
IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	34
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	35

SANTRUMPOS

ALA – alfa–linoleno rūgštis

APACHE II – ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė; *angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

CRB – C–reaktyvus baltymas

DHA – dokozaheksaeno rūgštis

DTL – didelio tankio lipoproteinai

EPA – eikozapentaeno rūgštis

GGT – gamaglutamiltransferazė

KMI – kūno masės indeksas, kg/m^2

KT – kompiuterinė tomografija

KTSI – kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; *angl. Computed Tomography Severity Index*;

LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai

LPL – lipoproteinlipazė

mKTSI – modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; *angl. modified computed tomography severity index*

MTL – mažo tankio lipoproteinai

RDW – eritrocitų apimtys variacija; *angl. Red Distribution Width*

ŪP – ūminis pankreatitas

SANTRAUKA

Darbo tikslas: Apžvelgti naujausius literatūros duomenis, nagrinėjančius trigliceridemijos sukeltą ūminį pankreatitą, taikomas gydymo strategijas bei galimas prevencijos priemonės, taip pat įvertinti ligos įtaką pacientų sveikatai ir gyvenimo kokybei.

Darbo uždaviniai: 1) Aprašyti hipertrigliceridemijos sukulto ūminio pankreatito etiologiją, patogenezę, klinikinę eigą, diagnostiką, gydymo strategijas bei prevencijos priemonės; 2) Apžvelgti literatūroje pateikiamus duomenis apie ligos poveikį pacientų sveikatai bei gyvenimo kokybei.

Metodika: Literatūros apžvalga ir analizė buvo atlikta remiantis paieška Medline (PubMed), UpToDate, Elsevier Clinical Key ir Google Scholar duomenų bazėse. Paieškos laikotarpis nebuvo ribojamas. Naudoti paieškos raktažodžiai anglų kalba: *hypertriglyceridemia and acute pancreatitis*, *triglycerides and acute pancreatitis*, *metabolic syndrome and acute pancreatitis*. Iš viso buvo atrinkti 60 literatūros šaltinių anglų kalba, kurių santraukos arba tezės atitiko šios apžvalgos tikslus.

Rezultatai ir išvados: Hipertrigliceridemija yra viena iš pagrindinių ūminio pankreatito priežasčių, kuri lemia sunkesnę ligos eigą, ilgesnę hospitalizaciją ir padidėjusią komplikacijų riziką. Nors yra įvairių gydymo metodų, nėra aiškių ir universalinių šio susirgimo terapinių gairių.

Nefarmakologinis gydymas, pagrįstas gyvenimo būdo korekcija, reikalauja nuoseklios pacientų stebėsenos ir aktyvaus multidisciplininio požiūrio, siekiant užtikrinti ilgalaikę trigliceridų kontrolę. Siekiant geresnių gydymo rezultatų, būtina stiprinti individualizuotų rekomendacijų teikimą, skatinti pacientų edukaciją ir užtikrinti glaudų specialistų bendradarbiavimą. Ambulatorinė dislipidemijos kontrolė turi būti stiprinama, užtikrinant sistemingą trigliceridų koncentracijos sekimą po ūminio pankreatito epizodo ir paciento išrašymo iš ligoninės. Ūminis pankreatitas nėštumo metu yra reta, tačiau pavojinga patologija, kurios vystymasis gali būti susijęs su hormoniniais pokyčiais, insulinorezistentiškumu ir lipidų apykaitos sutrikimais. Ankstyvas lipidų koncentracijos sekimas nėštumo metu, ypač rizikos grupėms, yra esminis.

RAKTAŽODŽIAI

Hipertrigliceridemija, ūminis pankreatitas, dislipidemija, ūminis pankreatitas nėštumo metu, metabolinis sindromas.

SUMMARY

Aim of the work: To review the latest literature on hypertriglyceridemia–induced acute pancreatitis, the applied treatment strategies, and potential preventive measures, as well as to assess the disease’s impact on patients' health and quality of life.

Objectives: 1) To describe the etiology, pathogenesis, clinical course, diagnostics, treatment strategies, and preventive measures of hypertriglyceridemia–induced acute pancreatitis; 2) To review the literature on the disease’s impact on patients' health and quality of life.

Methodology: The literature review and analysis were conducted based on a search of the Medline (PubMed), UpToDate, Elsevier Clinical Key, and Google Scholar databases. No restrictions were applied regarding the publication period. The following English–language keywords were used: *hypertriglyceridemia and acute pancreatitis*, *triglycerides and acute pancreatitis*, *metabolic syndrome and acute pancreatitis*. A total of 60 English–language sources were selected, whose abstracts or main texts aligned with the objectives of this review.

Results and Conclusions: Hypertriglyceridemia is one of the main causes of acute pancreatitis, leading to a more severe disease course, longer hospitalization, and an increased risk of complications. Despite the existence of various treatment methods, there are no clear and universal therapeutic guidelines for this condition. Non–pharmacological treatment, based on lifestyle modifications, requires consistent patient monitoring and an active multidisciplinary approach to ensure long–term triglyceride control. To achieve better treatment outcomes, it is essential to strengthen the provision of individualized recommendations, promote patient education, and ensure close collaboration among specialists. Ambulatory dyslipidemia management should be intensified to ensure systematic triglyceride monitoring after an acute pancreatitis episode and patient discharge from the hospital. Acute pancreatitis during pregnancy is a rare but dangerous condition, whose development may be associated with hormonal changes, insulin resistance, and lipid metabolism disturbances. Early lipid monitoring during pregnancy, especially in high–risk groups, is essential.

KEYWORDS

Hypertriglyceridemia, acute pancreatitis, dyslipidemia, acute pancreatitis during pregnancy, metabolic syndrome.

IVADAS

Ūminis pankreatitas (ŪP) yra viena dažniausių hospitalizacijos reikalaujančių gastroenterologinių ligų, kuri sukelia staigų kasos uždegimą ir įprastai pasireiškia viršutinės pilvo dalies skausmu, lydimu pykinimo ar vėmimo. Sergamumas ŪP pastaraisiais dešimtmečiais didėja ir įvairių literatūros šaltinių duomenimis globalus atvejų skaičius gali siekti iki 35 iš 100 000 gyventojų [1]. Sparčiai augant populiacijos dydžiui ir pragyvenimo lygiui, keičiantis mitybos, alkoholio suvartojimo bei rūkymo įpročiams, pastebimi pokyčiai ir epidemiologinėse tendencijose – vis dažniau susiduriama su ŪP diagnoze, kuri bėgant laikui kartojasi ar pereina į kitas ligos formas. Veiksniai, sukeliantys ŪP, gali varijuoti priklausomai nuo regiono, tačiau dvi pagrindinės priežastys išlieka tos pačios – alkoholis ir tulžies pūslės akmenligė [1].

Hipertrigliceridemija yra rečiau nustatoma, tačiau turintis reikšmingą įtaką paciento sveikatai bei gyvenimo kokybei etiologijos veiksnys, kuris nulemia iki 10% visų ŪP atvejų [2]. Europos šalyse atliktų tyrimų duomenys nurodo, kad tarp sunkios eigos hipertrigliceridemija sergančių pacientų rizika susirgti ŪP svyruoja tarp 10–20% [3]. Sutrikusią trigliceridų apykaitą lemti gali pirminės (įgimtos) arba antrinės (įgytos) priežastys. Manoma, jog kasos lipazei sparčiai vykdant trigliceridų hidrolizę, aplink kasą ima kauptis laisvųjų rūgščių perteklius, kuris skatina uždegimą. Tuo pat metu padidėjusi chilomikronų, kuriuose gausu trigliceridų, koncentracija sukelia kasos audinio kapiliarinės kraujotakos sutrikimus, išemiją, acidozę ir aktyvina tripsinogeno veiklą [4].

Pirminiai lipidų apykaitos sutrikimai yra nulemti genetinių faktorių. Ksantomos, pokyčiai akies tinklainėje, nuovargis, trumpalaikės atminties sutrikimai gali signalizuoti apie dislipidemiją, o ilgainiui negydomas sutrikimas gali manifestuoti širdies ir kraujagyslių ligomis bei ŪP [5].

Dažnu atveju ŪP trigliceridemijos fone būtų galima išvengti tinkamai užtikrinant antrinių priežasčių kontrolę, kadangi tokie pacientai linkę sirgti lėtinėmis ligomis, tokiomis kaip cukrinis diabetas, nutukimas, lėtinis inkstų nepakankamumas, širdies ligos [6]. Dislipidemija ir lėtinės ligos, koreliuodamos su kitomis antrinėmis priežastimis, veikia sinergistiškai, todėl būtina taikyti kompleksinį gydymą. Atliktas populiacijos tyrimas rodo, kad trigliceridų koncentracijai padidėjus apie 1.10 mmol/L, ŪP rizika gali padidėti 4% [7]. Tai kelia susirūpinimą, todėl siekiant mažinti ligos dažnį yra būtina gyvenimo būdo korekcija, nukreipta į kūno masės mažinimą, angliavandenių dietoje ribojimą, alkoholio atsisakymą.

Nors trigliceridų apykaitos sutrikimo sukulto ŪP klinikinė išraiška yra tokia pati kaip bet kurios kitos etiologijos nulemtos kasos uždegimo, vis dėlto šia liga sergantys pacientai linkę susidurti su sunkesne eiga, ilgesne hospitalizacija ir dažnesniu komplikacijų skaičiumi [8]. Hipertrigliceridemiją turintys pacientai turi didesnę polinkį pasikartojantiems ŪP epizodams ir dvigubai didesnę mirštamumo riziką lyginant su bendra sergančiųjų ŪP populiacija [4, 9].

Siekiant išsiaiškinti hipertrigliceridemijos sukulto ŪP patogenezę, gydymo galimybes bei ligos kontrolės rekomendacijas, atlikta išsami mokslinės literatūros apžvalga.

Darbo tikslas: Apžvelgti naujausius literatūros duomenis, nagrinėjančius trigliceridemijos sukeltą ŪP, taikomas gydymo strategijas bei galimas prevencijos priemones, taip pat įvertinti ligos įtaką pacientų sveikatai ir gyvenimo kokybei.

Darbo uždaviniai:

- 1) Aprašyti hipertrigliceridemijos sukulto ŪP etiologiją, patogenezę, klinikinę eigą, diagnostiką, gydymo strategijas bei prevencijos priemones;
- 2) Apžvelgti literatūroje pateikiamus duomenis apie ligos poveikį pacientų sveikatai bei gyvenimo kokybei.

METODIKA

Teikiama mokslinės literatūros apžvalga. Šiai literatūros apžvalgai ir analizei dokumentų buvo ieškoma Medline (PubMed), UpToDate, Elsevier Clinical Key ir Google Scholar duomenų bazėse. Paieškos metai neriboti. Naudoti paieškos raktažodžiai anglų kalba: *hypertriglyceridemia and acute pancreatitis, triglycerides and acute pancreatitis, metabolic syndrome and acute pancreatitis*. Rasti 4566 straipsniai anglų kalba. Įtraukimo kriterijai: straipsniai parašyti anglų kalba; moksliniai pilno teksto straipsniai; klinikinių atvejų ir atvejų serijų aprašymai; literatūros apžvalgos. Atmetimo kriterijai: straipsniai parašyti ne anglų kalba; pasikartojantys straipsniai; straipsniai be viso teksto prieigos; konferencijų tezės; laišakai redaktoriams; straipsniai, nagrinėjantys kitų etiologijų sukeltą ŪP. Pirminiam vertinimui atrinkti 250 pilno teksto straipsnių, kurių dalis buvo atmesti dėl nepakankamo duomenų aiškumo ar tyrimo kokybės, tiriamųjų imties ribotumo arba neaiškaus ŪP ryšio su hipertrigliceridemija. Galutinei analizei atrinkti viso teksto straipsniai, jeigu jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai atitiko įtraukimo kriterijus bei buvo reikšmingai susiję su nagrinėjama tema. Viso išanalizuoti 60 literatūros šaltinių anglų kalba, kurių turinys atitiko šios literatūros apžvalgos tikslą.

REZULTATAI

HIPERTRIGLICERIDEMIJOS SUKELTO ŪMINIO PANKREATITO APŽVALGA

Epidemiologija

Paveikianti iki 30% viso pasaulio suaugusiųjų populiacijos, hipertrigliceridemija yra būklė, kuriai būdingas padidėjęs trigliceridų kiekis kraujo plazmoje [10]. Šis sutrikimas yra plačiai siejamas su nutukimu, metaboliniu sindromu, 2 tipo cukriniu diabetu ir kitomis lėtinėmis ligomis, kurios pastaraisiais dešimtmečiais yra diagnozuojamos vis jaunesniame amžiuje [2]. Visų šių lėtinių ligų patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka lipidų ir makrofagų reakcijos arterijų sienelėse, sąlygojančios kraujagyslių spindžio siaurėjimą bei lėtinę uždegiminę reakciją. Nors vienas iš pagrindinių aterosklerozės prevencijos tikslų orientuotas į mažo tankio lipoproteinų (MTL) kiekio mažinimą kraujyje, vis didesnis dėmesys yra skiriamas ir hipertrigliceridemijos kontrolei [37]. Yra žinoma, kad bendrojo cholesterolio kiekį kraujyje gali didinti ne tik MTL, bet ir trigliceridais prisotinti lipoproteinai chilomikronų arba labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) pavidalu. Tai išskiria hipertrigliceridemiją kaip atskirą rizikos faktorių, kuris taip pat gali skatinti aterosklerozę bei didinti lėtinių ligų vystymosi riziką [11]. 2015 metais atlikto tyrimo duomenimis, 195 šalyse nustatyta 604

mln. nutukusių suaugusiųjų ir 108 mln. nutukusių vaikų, o 73 šalyse stebimas nutukusiųjų dvigubėjimas nuo 1980 metų. Ypatingą mokslininkų susirūpinimą sukėlė spartesnis vaikų nutukimo atvejų augimas, lyginant su suaugusiųjų rezultatais [12]. Dėl tokių stiprių hipertrigliceridemijos, nutukimo ir metabolinio sindromo sąsajų, kai kurie autoriai siūlo literatūroje išskiriamą „hipertriglicerideminį juosmenį“, apibūdinamą kaip centrinio tipo nutukimą pacientams su nustatyta hipertrigliceridemija, tiesiogiai tapatinti su metaboliniu sindromu [9].

Pankreatitas yra vienas iš dažniausiai aprašomų ūminių susirgimų, kurį gali sukelti hipertrigliceridemija. Nors tai yra trečias dažniausias etiologinis veiksnys po tulžies pūslės akmenligės ir alkoholio vartojimo, sukeliantis iki 10% visų ŪP susirgimų, neabejojama, jog vis atsirandantys nauji duomenys šią statistiką reikšmingai pakeis [2]. Tai iliustruoja 2012 m. Jungtinėse Amerikos valstijose atliktas kohortinis tyrimas, kurio metu, pasitelkiant dvi dideles sveikatos priežiūros duomenų bazes, atrinkti 41 210 pacientai su nustatyta sunkia hipertrigliceridemija. Rezultatai parodė, jog, nepaisant gydymo, trigliceridemija išliko nekontroliuota 8493 atvejais, o tokiems pacientams apskaičiuota 79% didesnė pankreatito rizika, 19% didesnė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, 42% didesnė su diabetu susijusių komplikacijų rizika ir 13% didesnė inkstų ligų rizika [13]. Atkreipiamas dėmesys į Kinijos populiaciją – lyginant turimus duomenis iš 2001 metų ir 2016 metų apie pacientų skaičių, sirgusių hipertrigliceridemijos sukeltu ŪP, nustatytas atvejų augimas nuo 14% iki 34%. Manoma, kad tokį staigų pokytį lėmė ne tik geresnės diagnostikos galimybės, bet ir pasikeitusios gyvenimo sąlygos – ypač išskiriami dietos pokyčiai bei gerėjantis pragyvenimo lygis [14]. Tuo tarpu Europoje, atliktų tyrimų duomenimis, hipertrigliceridemijos sukulto ŪP dažnis svyruoja tarp 10–19% visų sunkia hipertrigliceridemija sergančių pacientų [8].

Atliekant epidemiologinius tyrimus patiriama iššūkių, kadangi didelė dalis pacientų yra nediagnozuojami – ne visais atvejais pacientams atliekamas trigliceridų kiekio nustatymas kraujyje ir ne visi pacientai gydomi specializuotose ligoninėse. Taip pat duomenų rinkimą apsunkina tai, kad hipertrigliceridemijos sukeltas ŪP gali būti susijęs ir su kitomis etiologijomis. Išanalizavus 716 klinikinių atvejų duomenis, pastebėta, kad 38,2% pankreatito atvejų hipertrigliceridemija nustatyta kartu su nesaikingu alkoholio vartojimu, o 5,4% atvejų susirgimas buvo susijęs tiek su hipertrigliceridemija, tiek su biliarine etiologija [15]. Atpažinti hipertrigliceridemijos sukeltą ŪP gali padėti aprašomas tam tikras pacientų fenotipas – polinkį į šią ligą turi jauni suaugę vyrai, sergantys nutukimu ir/arba cukriniu diabetu [4]. Tokie pacientai ne tik turi didesnę riziką susirgti ŪP, bet ir šios ligos atveju jų hospitalizacija trunka ilgiau, o prognozė yra prastesnė, palyginti su kitų etiologijų sukeltu ŪP – šoko tikimybė padidėja beveik keturis kartus, inkstų ir kvėpavimo nepakankamumo tikimybė išauga tris kartus, ir beveik dvigubai padidėja mirtingumas [16].

Klasifikacija

Pirmasis bandymas, siekęs apibrėžti visuotinai naudojamą ŪP klasifikaciją, įvyko 1992 metais Atlantos simpoziume. Ši klasifikacija buvo sukurta specialistams siekiant palengvinti skirtingų komandų bendravimą vertinant tyrimus, diagnozuojant ligos sunkumo laipsnį bei skiriant gydymą. Tuo metu buvo sutarta, jog remiantis nustatytais klinikiniais kriterijais, turi būti išskiriami du ŪP laipsniai – lengvas ir sunkus [17]. Per 20 metų laikotarpį kardinaliai pasikeitė ligos patofiziologinė samprata ir ypač patobulėjo radiologiniai vaizdinimo metodai, todėl 2012 metais ši klasifikacija buvo peržiūreta [18]. Patikslintoje redakcijoje pankreatitas suskirstytas pagal laiką (ankstyvoji fazė ar vėlyvoji fazė), sunkumą (lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus) ir morfologines savybes (edematozinis ar nekrozinis). Taip pat įtrauktos vaizdinimo metodais aptinkamos vietinės komplikacijos, pavyzdžiui, ūminės peripankreatinės skysčių sankaupos, pseudocistos, sienelinė nekrozė, kurios padeda specialistams greičiau atpažinti ligos sunkumo laipsnį. Vieno iš svarbiausių klinikinėje praktikoje vertinamų aspektų – pankreatito sunkumo laipsnio – palyginimas pagal skirtingas Atlantos klasifikacijas yra pateikiamas lentelėje (Lentelė 1) [18, 19].

Lentelė 1

Sunkumo laipsnis	1992 m. Atlantos klasifikacija	2012 m. patikslinta Atlantos klasifikacija
Lengvas	Nėra vietinių komplikacijų Nėra organų nepakankamumo	Nėra vietinių ar sisteminių komplikacijų Nėra organų nepakankamumo
Vidutinis	–	Yra vietinės ar sisteminės komplikacijos be organų nepakankamumo ir/ar Trumpalaikis organų nepakankamumas <48 val. ir/ar Gretutinių ligų paūmėjimas
Sunkus	Yra vietinės komplikacijos ir/ar Yra organų nepakankamumas ir/ar	Nuolatinis organų nepakankamumas >48 val.

	APACHE II ≥ 8 balai arba pagal Ransono kriterijus ≥ 3 balai	
--	--	--

Įprastai klinikinėje praktikoje ŪP, nepaisant jo kilmės, pagal sunkumą ir eigą gali būti vertinamas vadovaujantis Atlanta klasifikacijos principais. Tačiau trigliceridemijos sukeltas ŪP, dėl skirtingos kilmės hiperlipidemijos priežasčių, pagal etiologiją yra skirstomas į du tipus – pirminį ir antrinį [7].

Pagrindiniai pirminio tipo trigliceridemijos sukulto ŪP rizikos veiksniai yra genetinis polinkis ir lipidų apykaitos sutrikimai, lemiantys įgimtą hiperliproteinemiją kraujyje. Pagal Fredriksono klasifikaciją išskiriami penki hiperlipidemijų tipai, iš kurių trys – I, IV ir V – siejami su aukštu chilomikronų ir/ar trigliceridų kiekiu kraujyje [5].

Šeiminė hiperchilomikronemija. Lipoproteinlipazės (LPL) geno mutacijos, paveldimos autosominiu recesyviniu būdu, gali nulemti LPL ar jos kofaktoriaus – apolipoproteino apoC–II – trūkumą, ir paveikti chilomikronų apykaitą [21]. Chilomikronai yra pagrindinė maisto kilmės (egzogeninių) triacilglicerolių pernašos į periferinius audinius forma, kuri yra hidrolizuojama LPL, esančio riebalinio audinio, pieno liaukų, širdies, skeleto raumenų kapiliarų endotelio paviršiuje. Chilomikronų hidrolizės produktai – riebalų rūgštys ir glicerolis – patenka į audinius, o po hidrolizės susidariusiuose chilomikronų remnantuose esantys triacilgliceroliai baigiami hidrolizuoti kepenyse [20]. Šioje apykaitoje kofaktorius apoC–II dalyvauja aktyvinant ir išlaisvinant LPL, todėl tiek fermento, tiek apoC–II per mažas kiekis sutrikdo adekvačią chilomikronų hidrolizę ir lemia I tipo dislipoproteinemiją. Tokių pacientų kraujo serumas nevalgius būna šviesus, nežymiai drumztas, o mėgintuvėlio viršuje, dėl chilomikronų, susidaro plonas baltos spalvos sluoksnis [21]. Pirmieji ligos klinikiniai simptomai įprastai pasireiškia vaikystėje, dar iki paauglystės. Pacientams būdingas sutrikęs augimas, stebimas ksantominis bėrimas ant tiesiamųjų paviršių, tinklainės lipemija, taip pat būdingi pasikartojantys pilvo skausmai ar pankreatitas [22].

Šeiminė hipertrigliceridemija. Autosominiu dominantiniu būdu paveldimos poligenetinės mutacijos bei jų sąveika su aplinkos veiksniais gali sutrikdyti LMTL apykaitą ir lemti IV tipo dislipoproteinemiją [23, 24]. Dėl esančių skirtingų ligos fenotipų tiksli genetinė pažaida nėra išaiškinta, tačiau įrodyta, jog šeiminės hipertrigliceridemijos atveju pasireiškia įvairūs medžiagų apykaitos sutrikimai. Ši liga gali būti siejama su sutrikusia riebalinio audinio funkcija, lipoproteinų metabolizmo disbalansu, LMTL sintezės ir šalinimo iš kraujotakos sutrikimais, sumažėjusia insulino sinteze ir padidėjusiu organizmo atsparumu insulinui [23]. Tai lemia ne tik padidėjusį LMTL kiekį kraujyje, tačiau ir trigliceridų koncentracijos padidėjimą, kuris įprastai svyruoja tarp 3 – 10 mmol/L [24]. Vienas svarbiausių LMTL apykaitos komponentų yra lipoproteinas apoB–100, randamas LMTL micelėje. Jis užtikrina lipoproteino stabilumą, leidžiantį išnešti iš kepenų endogeninius

triacilglicerolius į kapiliarus, kuriuose vyksta hidrolizė. Vėliau likutiniai LMTL tampa remnantais, iš kurių kraujo plazmoje susidaro MTL. Viso šio proceso metu apoB–100 lieka lipoproteinų struktūroje, todėl atlieka atpažinimo ir sąveikos su receptoriumi funkciją [25]. Studijos, nagrinėjančios šeimines bei idiopatinės hipertrigliceridemijų skirtumus, pastebi skirtumus ir siūlo svarstyti apolipoproteino B, fibroblastų augimo faktoriaus 21 (FGF–21), į angiopoietiną panašių baltymų 3 (ANGPTL3) ir apolipoproteino A–II koncentracijų įtraukimą ištyrimo metu. Pripažįstama, jog tai galėtų būti svarbus žingsnis ankstesnės šios ligos diagnostikos proveržio link, o toks ankstyvas ir detalus pacientų ištyrimas galėtų būti pasitelkiamas siekiant išaiškinti daugiau apie skirtingus šios ligos fenotipus [23].

Sunki šeiminė hipertrigliceridemija. Kaip ir IV tipo hiperlipidemija, sunki šeiminė hipertrigliceridemija yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima poligenetinė liga, kurią gali išprovokuoti genetinių ir aplinkos veiksnių tarpusavio sąveika [27]. Skirtingai nuo šeiminės hipertrigliceridemijos, sunkiai šeiminei hipertrigliceridemijai yra būdingas kritiškai aukštas trigliceridų kiekis kraujyje, kuris viršija 10 mmol/L, o dėl susilpnėjusio LPL ar apoC–II aktyvumo stebima chilomikronemija. Toks gausus trigliceridų kiekis lemia drumztą serumo vaizdą, o mėgintuvėlyje chilomikronai kaupiasi serumo viršuje, sudarydami baltos spalvos sluoksnį [26]. Pirmieji klinikiniai požymiai įprastai pastebimi tik suaugus, vėlesniame amžiuje. Padidėjusį LMTL ir chilomikronų kiekį kraujyje dažnu atveju lydi nutukimas, diabetas, riebalais gausi dieta ar nesaikingas alkoholio vartojimas. Šių būklių fone liga gali pasireikšti pilvo skausmais, kepenų ir blužnies padidėjimu, ŪP. Išoriškai gali būti stebimas ksantominis bėrimas ant tiesiamųjų paviršių ar tinklainės lipemija [27]. Nors vienų autorių duomenimis šios ligos dažnis svyruoja tarp 0,5 – 4% visos populiacijos, kitų teigimu tai yra labai reta liga, tačiau autoriai siūlo atkreipti dėmesį į tokių pacientų pirminę ligų profilaktiką. Sunki šeiminė hipertrigliceridemija yra siejama su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizika, nutukimu, diabetu bei hipertenzija. Tarp jaunesnių nei 60 metų pacientų, sergančių šia liga, nustatytas koronarinės širdies ligos paplitimas yra apie 15% [26].

Antrinis hipertrigliceridemijos sukeltas ūminis pankreatitas dažniausiai išsivysto dėl gyvenimo eigoje įgytų būklių. Nors literatūroje pabrėžiama ir genetinių veiksnių svarba šios ligos patogenezėje, vis dėlto patologinis trigliceridų koncentracijos padidėjimas dažniausiai vertinamas kaip įgytas, o ne įgimtas sutrikimas [2, 28]. Priežastys, sukeliančios antrinį ŪP, apima metabolinį sindromą, prastai kontroliuojamą diabetą, nesaikingą alkoholio vartojimą, nėštumą, medikamentų vartojimą ar tulžies pūslės akmenligę bei kitas būkles, didinančias trigliceridų kiekį kraujyje [4, 28]. Ypač aktualus yra tam tikrų vaistų vartojimas, kuris yra susijęs su hipertrigliceridemija – dažniausiai ją sukelia beta adrenerginiai blokatoriai ir diuretikai. Be jų, trigliceridų kiekį gali padidinti ir kai kurie kiti vaistai, pavyzdžiui, geriamieji estrogenai, estrogenų receptorių agonistai, kombinuoti antiretrovirusiniai vaistai, gliukokortikoidai, proteazės inhibitoriai, kai kurie antipsichotikai, antidepressantai bei retinoidai [28].

Ligos patogenetiniai mechanizmai

Pirmoji publikacija, siekusi suprasti hipertrigliceridemijos veikimo mechanizmą ŪP metu, buvo paskelbta 1969 metais [2]. Nors joje paskelbta trigliceridų hidrolizės teorija ilgą laiką buvo laikoma ligos patogenezės sampratos pagrindu, tačiau šiai dienai literatūroje išskiriami du hipertrigliceridemijos sukulto ŪP ligos vystymosi keliai [2, 9, 37]. Vertingos informacijos apie šiuos kelius gauta atliekant tyrimus su gyvūnais, kur stebėtas ne tik dislipidemijos nulemtas hormonų disbalansas bei fiziologiniai pokyčiai, bet ir negrįžtami histologiniai bei anatiniai pakitimai [29, 30]. Atlikus tyrimą, kuriame žiurkių mityba buvo praturtinta riebalais, nustatyta, kad ilgainiui didėja tiek kasos plotas, tiek egzokrininių liaukų dydis. Vėlesniu laikotarpiu kasos audinyje gali vystytis fibrozė, o egzokrininių fermentų koncentracija kraujo serume reikšmingai padidėja [29]. Tuo tarpu po tyrimo, kur nagrinėtas žmogaus kasos riebalinio audinio kiekis magnetinio rezonanso spektroskopijos metodu, iškelta prielaida, kad kasą supančių riebalų kiekis gali paveikti β ląstelių veiklą ir prisidėti prie 2 tipo diabeto atsiradimo [30]. Trigliceridemijos sukulto ūminio pankreatito patogenezė laikoma daugialypiu procesu, kuriam nėra būdingo vieno dominuojančio pažeidžiančio veiksnio – ligos vystymąsi lemia kelių tarpusavyje sąveikaujančių mechanizmų visuma. Šiuo metu vyraujanti kompleksinė šios patologijos samprata grindžiama pripažinimu, jog abu pagrindiniai trigliceridemijos sukulto ūminio pankreatito vystymosi keliai yra tarpusavyje susiję ir vienodai reikšmingi [9].

Trigliceridų hidrolizė yra laikoma vienu iš pagrindinių procesų, dėl kurio susidaro pernelyg didelis laisvųjų riebalų rūgščių kiekis. Tai sukelia sisteminę organizmo reakciją, kuri lemia citotoksinių mechanizmų užsivedimą tuo pačiu metu [37]. Nors trigliceridai tiesiogiai nesukelia ŪP, literatūroje plačiai aprašomi veiksniai, sukeliantys kasos pažeidą hidrolizės metu.

Laisvosios riebalų rūgštys. Egzokrininės acinarinės ląstelės, sudarančios kasos audinį, yra atsakingos už virškinimo fermentų gamybą, sintezę, išskyrimą bei kaupimą ir taip pat dalyvauja trigliceridų skaidymo procese, išskirdamos kasos lipazę. Šio proceso metu susidariusios laisvosios riebalų rūgštys įprastai surišamos su kraujo plazmoje cirkuliuojančiu albuminu ir transportuojamos į audinius [37]. Jeigu išsiskiria didelis kiekis laisvųjų riebalų rūgščių ir viršija plazmos albumino surišimo gebą, atsiranda pokyčiai, galintys sudaryti sąlygas ŪP išsivystymui. Nesurištos laisvosios riebalų rūgštys susigrupuoja susigrupuoja į detergentinių savybių turinčias micelines struktūras. Šios struktūros skatina lipidų peroksidaciją, kuri prisideda prie kasos ląstelių apoptozės, tuo pačiu metu veikdamos į kraujagyslių endotelį ir sukeldamos išemiją [2]. Išemija skatina tripsino gamybą ir jo išlaisvinimą iš ląstelių apoptozės metu, o tai sąlygoja virškinimo fermentų veiklą į kasos audinį ir nekrozę [4].

Hidrolizės procesuose dalyvauja tiek nesotieji, tiek sotieji riebalai, tačiau įrodyta, kad ląstelių pažeida itin sustiprėja nesočiųjų riebalų metabolitams reaguojant su hipochloro rūgštimi [31]. Ši

rūgštis susidaro ne tik skandyje, bet ir gali atsirasti peripankreatiniuose audiniuose dėl esančių neutrofilų veiklos. Įvykus reakcijai su nesočiųjų riebalų acilo grandinėmis, gali dar labiau pasunkėti ŪP. Toks įvairialypis hidrolizės proceso poveikis, nulemtas citotoksinės laisvųjų riebalų rūgščių veiklos, trigliceridemijos sukulto ŪP patogenezėje yra laikomas vienu svarbiausių [31, 37].

Uždegimo mediatoriai. Kaskados, kylančios dėl uždegimo mediatorių veiklos, turi didelę įtaką ŪP sunkumo laipsniui ar organų nepakankamumui. Tumoro nekrozės faktorius – α , MCP–1, interleukinas–6 ir interleukinas–10 yra laikomi vienais iš svarbiausių citokinų, kuriuos laisvosios riebalų rūgštys pritraukia aplink kasos audinį, inicijuodamos uždegiminį procesą [35, 37].

Atliktuose tyrimuose su gyvūnais gautos išvados, kad nutukusioms pelėms, kurioms buvo dirbtinai sukeltas ŪP, palyginti su liesomis pelėmis, pastebimai padidėjo citokinų ir nesočiųjų laisvųjų riebalų rūgščių kiekis kraujo serume [32]. Tiesioginių įrodymų gauta ir kitų tyrimų metu, kai į kasos lataką sušvirkštus trigliceridų – tuomet apie 70% gautų rezultatų buvo kasos nekrozė [33]. Nors uždegimo mediatorių sukelti procesai gali būti vertinami kaip ligos progresavimo pasekmė, mokslinėje literatūroje vis plačiau pripažįstama jų reikšmė tolesnei ligos eigai, todėl citokinų kaskados slopinimas gali būti laikomas reikšmingu terapinės strategijos komponentu [35].

Kasos mikrocirkuliacijos sutrikimai. Išemija, padidėjęs kraujagyslių pralaidumas ir intravaskulinė koaguliacija yra procesai, pasireiškiantys kasoje dėl sutrikusios vazoaktyvių medžiagų pusiausvyros. Vienu iš pagrindinių šių disbalansą lemiančių veiksnių laikoma ir hipertrigliceridemija [4]. Esant padidėjusiai tromboksano A2 – stipraus vazokonstriktoriaus – koncentracijai bei sumažėjus prostaglandino E2 – vazodilacinį poveikį turinčios medžiagos – kiekiui, blogėja kapiliarinė kraujotaka. Tai skatina ląstelių pažeidimą ir stiprina imuninį atsaką [37]. Ilgalaike, lėtinė hipertrigliceridemija siejama su padidėjusia kasos audinio fibroze ir sumažėjusiu riebalinio audinio kaupimu. Fibrozės formavimui ypač svarbios kasos žvaigždinės ląstelės, kurios gali būti aktyvuojamos įvairių veiksnių, įskaitant etanolį, citokinus bei oksidacinį stresą [4]. Histologiniuose tyrimuose stebimi limfocitai rodo, kad dislipidemijos sąlygotas lėtinis, žemo laipsnio uždegimas gali išlikti kasos audinyje ir prisidėti prie tokių ilgalaikių mikrocirkuliacijos sutrikimų [4, 29].

Oksidacinis stresas. Reaktyviosios deguonies formos yra natūralūs aerobinio ląstelių metabolizmo produktai, kurių kiekis fiziologinėmis sąlygomis yra kontroliuojamas organizmo antioksidacinės sistemos. ŪP atveju šios apsauginės sistemos tampa nepakankamos, o reaktyviųjų deguonies formų kaupimasis aplink kasos audinį pasiekia citotoksišką lygį, sukeldamas uždegiminę reakciją ir audinių nekrozę [4]. Šis procesas siejamas su hipertrigliceridemija, kuri, kaip manoma, mažina antioksidacinių junginių sintezę kasos audinyje ir didina oksidacinį stresą [4, 34]. Užsivedus ligos mechanizmui, į organą patekę neutrofilai ima veikti uždegimo vietoje ir sutrikdo laisvųjų deguonies formų šalinimo sistemos veiklą. Susidarę laisvieji radikalai veikia į ląstelių komponentus – lipidus, baltymus, genetinę informaciją bei organeles, ir spartina ligos progresavimą [34].

Pastaruoju metu daugėja studijų ir apie galimą reaktyviųjų deguonies formų naudą. Manoma, jog šios formos, priklausomai nuo jų kiekio, gali būti naudingos ląstelių veiklai ūmiuoju periodu ir padėti apsaugoti nuo pažaidos. Sumažėjęs jų kiekis gali lemti lėtesnę adenosino trifosfato apykaitą ir sąlygoti nekrozę, o padidėjęs – ląstelių apoptozę [35]. Esant normalioms sąlygoms, reaktyviosios deguonies formos taip pat dalyvauja įvairiuose fiziologiniuose procesuose, pvz. kvėpavimo grandinėje, fagocitozėje, prostaglandinų sintezėje ir citochromo 450 metabolizme, todėl šių formų įsitraukimas ŪP ligos eigoje gali būti laikomas apsauginiu [35].

Oksidacinio streso metu citozolinio jonizuoto kalcio kiekis acinarinėse ląstelėse atlieka svarbų vaidmenį, didindamas kasos pažeidimą. Didindamas tripsinogeno kiekį, kuris nepasiekęs plonosios žarnos gali virsti aktyvia forma per anksti, sukelia kasos autovirškinimą [4].

Genetinė predispozicija. Įvairūs genetiniai variantai ir pažaidos yra neatsiejamos ieškant ryšio tarp pirminės ir antrinės hipertrigliceridemijos bei ŪP. Mokslininkai siekia, kad ateities medicina būtų orientuota į personalizuotą genetinį ištyrimą ir gydymą, todėl šiuo metu daugėja tyrimų, ieškančių sąsajų tarp genetinių pokyčių ir hipertrigliceridemijos sukeltų susirgimų [36-38].

Mokslinėje literatūroje aprašyti CFTR ir ApoE genų pokyčiai yra siejami su padidėjusia hipertrigliceridemijos sukeltos ūminio pankreatito rizika [36-38]. Nors šie pacientai dažniausiai neserga pirmine hipertrigliceridemija, jiems būdingas didesnis polinkis į lipidų apykaitos sutrikimus. Vieno tyrimo duomenimis, atlikus 126 pacientų, turinčių hipertrigliceridemiją, genetinę analizę, CFTR geno mutacija buvo nustatyta 26,1 % pacientų, patyrusių ūminį pankreatitą, palyginti su vos 1,3 % tarp tų, kuriems nustatyta dislipidemija, tačiau pankreatitas nepasireiškė [37]. Kai kuriems pacientams gali būti nustatoma ApoE geno izoforma ApoE4, tačiau jos reikšmė lieka prieštaringa. Nors kai kurie tyrimai šios izoformos neigiamus rezultatus vertina atsargiai, vis dėlto ApoE4 dažnai siejama su nepalankiais klinikiniais reiškiniais, tokiais kaip dislipidemija, ūminis pankreatitas ir Alzheimerio liga, kurios patogenezėje svarbų vaidmenį vaidina mikroglijoje esančių lipidų lašelių pažeidimas [38]. Atsirandant naujiems tyrimams ir išryškėjant nesutarimams tarp įvairių autorių, šiuo metu keliamos hipotezės dėl šių genų raiškos ir jos reikšmės skirtingose pacientų grupėse. Vis dėlto lieka neaišku, kodėl kai kurie pacientai, turintys hipertrigliceridemiją, neserga ūminiu pankreatitu, nes dėl riboto tyrimų imties dydžio šiuo metu trūksta pakankamai duomenų, galinčių išsamiai paaiškinti ApoE geno įtaką šios ligos vystymuisi [36-38].

Genetinės pažaidos, veikiančios kombinacijoje su provokuojančiais veiksniais, sukelia ankstyvą pirminę hipertrigliceridemiją ir ateityje gali privesti prie ŪP. Mutacijos aptinkamos LPL, ApoC-II, LMF1, ApoA5 ir GPIHBP1 genuose ir sąlygoja nepakankamą lipidų apykaitą [39]. Pripažįstama, kad genų, susijusių su pirminės hipertrigliceridemijos vystymusi, yra žymiai daugiau nei tų, kurie lemia antrinę formą, tačiau daugelis jų vis dar lieka neatrasti [39].

Kitas hipertrigliceridemijos sukulto ŪP ligos vystymosi kelias susijęs su kraujo plazmos klampumu. Padidėjusi chilomikronų koncentracija didina klampumą, o tai gali provokuoti krešėjimo bei mikrocirkuliacijos sutrikimus, taip pat sukelti smegenų ar kardiovaskulinės sistemos išemiją [2, 9]. Kraujagyslių pasipriešinimas, kylantis dėl padidėjusio kraujo plazmos klampumo, nulemia organų hipoperfuziją, todėl kasos kapiliaruose taip pat gali išsivystyti išemija ir acidozė [7]. Šios sąlygos provokuoja lizosomų fermentą katepsiną B aktyvinti kasos fermentą tripsinogeną į tripsiną, kuris, savo ruožtu, inicijuoja ankstyvą tripsino išsiliejimą į pagrindinį kasos lataką. Tokia tripsino veiklos pradžia ir vieta skatina kasos autovirškinimo procesą, sukelia ŪP bei baigiasi kasos nekroze [4, 9].

Pastaruoju metu daugėja studijų, nagrinėjančių endoplazminio tinklo stresą kaip galimą hipertrigliceridemijos sukulto ŪP ligos mechanizmo komponentą [40-42]. Įprastai endoplazminis tinklas užtikrina lipidų ir steroidų sintezę bei užima svarbų vaidmenį atliekant baltymų sintezę, lankstymą, agregaciją [40, 41]. Oksidacinis stresas, kalcio homeostazės sutrikimai endoplazminio tinklo membranoje, audinių hipoperfuzija ir kiti išoriniai dirgikliai gali neigiamai paveikti šias funkcijas bei sukelti endoplazminio tinklo stresą. Tuomet organelėje ima kauptis neteisingai susilankstę baltymai, kurie aktyvuoja apsauginį neteisingai susilanksčiusių baltymų atsaką, ir yra sujungiami su endoplazminio tinklo membranos šaperonų baltymais bei neutralizuojami [40]. Šis procesas ne tik padeda išvengti nesusilanksčiusių baltymų pertekliaus organelėje ir neleidžia sutrikti ląstelės homeostazei, bet taip pat gali atitolinti neurodegeneracinių ligų atsiradimą [41]. Tokias ligas apima Alzheimerio liga, Parkinsono liga, Hantingtono liga, šoninė amiotrofinė sklerozė, bei kitos, kurioms būdingas neteisingai susilanksčiusių baltymų kaupimasis audiniuose [42]. Svarstoma, jog endoplazminio tinklo streso mažinimas gali modifikuoti lėtinių ligų raišką, todėl neteisingai susilanksčiusių baltymų atsako proceso reguliavimas ir pritaikymas yra modernių terapinių galimybių paieškų dėmesio centre [41, 42].

Buvo manoma, jog dirgikliai, sukeliantys endoplazminio tinklo stresą, yra specifiški sukeliamos ligoms, ir ŪP ligos atveju tai sieta su patologine tripsinogeno aktyvacija [42, 43]. Pirminiai dirgikliai, sukeliantys tripsinogeno vertimą į tripsiną, yra kalcio jonų pokyčiai ir proteinkinazės C aktyvacija. Naujausių tyrimų metu paaiškėjo, kad galimi ir nuo tripsino nepriklausomi kasos pažeidimo modeliai, sukeliantys lėtinį endoplazminio tinklo stresą ir organelės atsaką į jį [42]. Baltymas GRP78, įprastai dalyvaujantis endoplazminio tinklo kalcio jonų apykaitoje, gali prisidėti mažinant endoplazminio tinklo stresą ir slopinti citokinų ir chemokinų ekspresiją. Tai, jog endoplazminio tinklo stresas gali būti sukeltas ne tik kasos ląstelėse sunkaus ŪP metu, rodo tyrimų metu pastebėtas ir šio baltymo padidėjimas klubinės žarnos epitelio ląstelėse [43].

Siekiant užtikrinti pakankamą virškinimo fermentų sintezę, kasos acinarinėse ląstelėse gausu endoplazminio tinklo organelių, kurios yra jautrios stresiniams dirgikliams. Nustatyta, jog esant nepakankamiems apsauginiams resursams endoplazminio tinklo streso metu, šiose ląstelėse sumažėja

zimogeno, fermentų pirmtako, granulių kiekis, ir jose esantis endoplazminis tinklas gali pradėti gausiai sintetinti autofagines vakuoles, inicijuodamas apoptozę [40]. Aprašoma daugybė galimų endoplazminio tinklo streso sukeltos apoptozės kelių, kurių metu dalyvauja skirtingi receptoriai ir aktyvuojami specifiniai genai bei transkripcijos faktoriai, todėl tikslių procesų ir terapinio gydymo galimybių paieškos vis dar išlieka ateities tyrimų objektas [40-43].

Klinikinė išraiška

Hipertrigliceridemijos sukulto ŪP klinikinis pasireiškimas nesiskiria nuo pacientų, sergančių bet kurios kitos etiologijos ŪP, ir apima stiprų pilvo skausmą, pykinimą ir vėmimą. Įrodyta, kad šios etiologijos pankreatitas dažniau pasireiškia jaunesnio amžiaus vyrams, turintiems didesnę kūno masės indeksą ir besilaikantiems riebesnės mitybos. Tokiems pacientams dažniau išsivysto sisteminio uždegiminio atsako sindromas, kardiopulmoninis ir/ar inkstų nepakankamumas [44]. Manoma, jog ligos metu atsiradęs organų nepakankamumas gali turėti sąsają su trigliceridemijos laipsniu. Gauti duomenys tai patvirtina, kadangi organų nepakankamumo dažnis proporcingai didėjo esant sunkesniai hipertrigliceridemijos sunkumo laipsniui: nustatyta 17 % atvejų trigliceridų kiekiui esant mažesniai nei 1,7 mmol/L, 30 % atvejų trigliceridų kiekiui siekiant 1,7–2,3 mmol/L, 39 % atvejų kiekiui esant 2,3–11,3 mmol/L, o kai trigliceridų kiekis viršijo 11,3 mmol/L – 48% atvejų [45].

Vis dėlto, Vengrijoje priėmimo skyriuose atlikto daugiacentrinio kohortinio tyrimo duomenimis, paciento nusiskundimai, simptomai ir fizinio ištyrimo rezultatai priėmimo skyriuje neturėjo statistiškai reikšmingo ryšio su padidėjusiu trigliceridų kiekiu kraujyje [15]. Tyrimo metu buvo vertinamas skausmo pobūdis ir intensyvumas, pykinimas, vėmimas, pilvo jautrumas bei kraujospūdžio rodikliai. Nors klinikinė ligos išraiška nėra tiesiogiai susijusi su trigliceridemijos laipsniu, tyrėjai randa sąsają tarp trigliceridų kiekio kraujyje ir ligos sunkumo, nustatyto diagnostiniais tyrimais [15]. Retrospektyvinio tyrimo duomenimis, vaizdinimo tyrimais nustatomos vietinės komplikacijos, apimančios ūminę nekrozę, peripankreatinį skystį ir kasos pseudocistas, dažniau pasireiškė pacientams, kurių trigliceridų kiekis kraujyje buvo didelis, palyginti su pacientais, turėjusiais mažesnę trigliceridų kiekį [46]. Gauti rezultatai koreliavo su dažnesniu vidutinio sunkumo ir sunkaus pankreatito laipsniu, nustatytu pagal Atlantos klasifikaciją.

Pastaruoju metu bandoma vis dažniau ieškoti skirtumų tarp įvairios kilmės ŪP ir jų simptomų, diagnostinių tyrimų rezultatų bei išeičių. Nors ilgą laiką gauti duomenys buvo vertinami prieštaringai, šiuo metu formuojasi naratyvas, kad hipertrigliceridemijos sukeltas ŪP pasižymi sunkesne ligos eiga ir didesne komplikacijų rizika [8, 16]. Atliktas tyrimas, ieškojęs skirtumų tarp hipertrigliceridemijos sukulto ŪP ir bet kurios kitos kilmės ŪP klinikinės išraiškos bei išeičių, nurodė statistiškai reikšmingą koreliaciją tarp ligos pradžios ir ligos sunkumo remiantis trigliceridų kiekiu kraujyje per pirmą parą

[47]. Tokių pacientų trigliceridų kiekis serume per mažiau nei 24 val. nuo ligos pradžios atitinkamai rastas $9,38 \pm 9,00$ mmol/L, $11,90 \pm 9,02$ mmol/L ir $16,47 \pm 11,75$ mmol/L pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu hipertrigliceridemijos sukeltu ŪP. Taip pat tokiems pacientams buvo fiksuotas reikšmingai didesnis pankreatinės nekrozės, infekcijos, organų nepakankamumo dažnis [47].

Diagnostika

Bet kurios etiologijos ŪP diagnozė patvirtinama esant 2 iš 3 požymių: stiprus pilvo skausmas epigastriumo srityje, kasos fermentų kiekio padidėjimas 3 kartus virš viršutinės normos ribos ir radiologiniai ŪP požymiai [7].

Siekiant įvertinti ŪP radiologinius požymius ir jų sunkumo laipsnį, klinikinėje praktikoje dažnai kompiuterinės tomografijos (KT) duomenys yra įvertinami pagal du pagrindinius kriterijus – kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksą (KTSI, angl. *computed tomography severity index*) ir modifikuotą kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksą (mKTSI, angl. *modified computed tomography severity index*) [66]. KTSI vertina pankreatito sunkumą pagal kelis kriterijus, įskaitant kasos uždegimo sunkumą, kasos nekrozės laipsnį ir komplikacijas, tokias kaip peripankreatinės skysčių sankaupos ar kasos pseudocistos. mKTSI yra supaprastinta originalaus KTSI versija ir vertina pankreatito sunkumą pagal reikšmingus kriterijus, tokius kaip kasos uždegimo intensyvumas, kasos nekrozės laipsnis ir su komplikacijomis susiję veiksniai, pavyzdžiui, peripankreatinės skysčių sankaupos ar kasos pseudocistos, palyginti su originalia KTSI sistema, kuri išsamiau apima šiuos ir kitus vertinimo kriterijus (Lentelė 2) [66].

Lentelė 2

Kategorija	KTSI	Balai (KTSI)	mKTSI	Balai (mKTSI)
Kasos uždegimas	Normali kasa	0	Normali kasa	0
	Židininis arba difuzinis kasos padidėjimas	1	Vidiniai kasos pakitimai su / be uždegimo peripankreatiniame audinyje	2
	Vidiniai kasos pakitimai su uždegimu peripankreatiniame audinyje	2	Kasos/peripankreatinio skysčio susikaupimas arba peripankreatinė audinių nekrozė	4

Lentelė 2 (tęsinys)

	Vienos srities prastai apibrėžta skysčių sankaupa arba flegmona	3		
	Dviejų ar daugiau sričių prastai apibrėžtos sankaupos arba dujų susidarymas kasoje/salia	4		
Kasos nekrozė	Nekrozė nenustatyta	0	Nekrozė nenustatyta	0
	≤ 30%	2	≤ 30%	2
	>30–50%	4	>30%	4
	>50%	6		
Komplikacijos	—	—	Skystis pleuros ertmėje, ascitas, kraujagyslinės ar parenchimos komplikacijos, VT pažeidimas	2
Rezultatai	• Lengvas: 0–3 balai • Vidutinis: 4–6 balai • Sunkus: 7–10 balų		• Lengvas: 0–2 balai • Vidutinis: 4–6 balai • Sunkus: 8–10 balų	

Atsiradus įtarimui, jog ŪP galėjo sukelti hipertrigliceridemija, rekomenduojama kuo anksčiau nuo simptomų pradžios išmatuoti trigliceridų kiekį kraujo serume, kadangi per pirmąsias 48 valandas tiek dėl sumažėjusio paciento apetito ar badavimo, tiek dėl paskirtos dietos gydymo įstaigoje, trigliceridų koncentracija kraujyje greitai sumažėja [2]. Šiuo metu nėra nustatyti vieningi hipertrigliceridemijos sunkumo laipsniai, grindžiami kraujo plazmos trigliceridų koncentracija, todėl šios būklės sunkumo vertinimas gali skirtis priklausomai nuo gydymo įstaigos ir taikomos klasifikacijos sistemos. Remiantis Europos endokrinologų draugijos 2010 m. paskelbtomis gairėmis, hipertrigliceridemija gali būti klasifikuojama į keturis laipsnius (Lentelė 3) [88]. Vis dėlto, ribos, nusakančios trigliceridemijos sukeltą ŪP diagnozę, nėra. Literatūroje reikšminga rizika hipertrigliceridemijos sukeltam ŪP siejama su 11,3 mmol/L riba [2, 7].

Lentelė 3

Laipsnis	Trigliceridai plazmoje, mmol/l
Lengva hipertrigliceridemija	1,7–2,3 mmol/L
Vidutinio sunkumo hipertrigliceridemija	2,3–11,2 mmol/L

Sunki hipertrigliceridemija	11,2–22,4 mmol/L
Labai sunki hipertrigliceridemija	>22,4 mmol/L

Vis dėlto, ne visais atvejais hipertrigliceridemija gali būti pagrindinis ligos etiologinis veiksnys, nes ankstyvos fazės metu lengvo ar vidutinio laipsnio trigliceridų padidėjimas gali būti nustatomas ir prie bet kurios kitos kilmės ŪP. Tai susiję tiek su paciento savybėmis (mitybos įpročiais, nutukimu, cukriniu diabetu ar nesaikingu alkoholio vartojimu), tiek su patofiziologiniais mechanizmais [28].

ŪP atveju, nepriklausomai nuo etiologijos, serumo amilazės ir lipazės aktyvumas dažniausiai būna padidėjęs. Tačiau tyrimai rodo, kad pacientams, sergantiems hipertrigliceridemija, šių fermentų koncentracija gali būti klaidingai sumažėjusi, išlikti normos ribose arba tik nežymiai padidėti [2, 3]. Viena iš galimų priežasčių yra hipertrigliceridemijos sukelti mėginio trikdžiai fermentų aktyvumo nustatymo metu, ypač kai trigliceridų koncentracija viršija 5,6 mmol/l. Kadangi kalorimetriniais metodais nustatomas fermentų aktyvumas remiasi šviesos absorbcijos pokyčiais, serumo lipidų patologinis šviesos išsklaidymas arba sugėrimas gali lemti netikslius rezultatus, todėl turėtų būti taikomas serijinis mėginio praskiedimas [28]. Be to, fermentų koncentracija normos ribose arba tik nežymiai padidėjusi gali reikšti, kad mėginiai buvo paimti prieš pasiekiant amilazės ir lipazės aktyvumo piką. Amilazė paprastai maksimalų lygį pasiekia per pirmąsias 48 valandas, o lipazė – per 24 valandas, po kurių jų koncentracija palaipsniui mažėja [66]. Dėl šių veiksnių laboratorinių rezultatų interpretacija gali būti sudėtinga, todėl vertinant gautus rodiklius būtina atsižvelgti ne tik į absoliučią fermentų koncentraciją, bet ir į ligos stadiją, kurioje buvo atliktas tyrimas [66].

Gydymas

Hipertrigliceridemijos sukulto ŪP pradinės gydymo taktikos nesiskiria nuo kitų etiologijų sukulto ŪP valdymo strategijų. Visuotinai paplitusias strategijas apima intraveninė skysčių infuzijos skyrimas, adekvatus analgezijos užtikrinimas bei laikinas enterinio maitinimo ribojimas [64].

Infekcijų kontrolė nekrozinio ŪP metu išlieka klinikinė problema, sukelianti letalias išėitis, todėl diskutuojama apie enterinės mitybos nutraukimo poreikį aktyviuoju ligos periodu. Literatūroje vis dažniau dominuoja samprata, kad infekcijų šaltinis gali būti bakterijos, patekusios į kasos audinius iš žarnyno dėl virškinamojo trakto disfunkcijos [67, 68]. Šią disfunkciją lemia kompleksiniai mechanizmai, kuriuos sudaro peristaltikos sutrikimai, bakterijų disbiozė, žarnyno hipoperfuzija, virškinamojo trakto barjero pralaidumo padidėjimas bei bakterijų translokacija. Nenutraukiamas mitybos skyrimas gali būti gydymo būdas, mažinantis žarnyno vientisumo pažeidą bei disfunkciją [68]. 2021 metais publikuotas atsitiktinių imčių kontroliuojamas daugiacentris PADI tyrimas pateikė

įrodymų, jog iš karto taikomas peroralinis mažo riebumo kieto maisto skyrimas reikšmingai sumažino pacientų, sergančių lengvu ir vidutinio sunkumo ŪP, hospitalizacijos trukmę bei su ja susijusias išlaidas. Nors šiame tyrime nėra pateikta išsami informacija apie skirtą paros kalorijų kiekį ir maitinimo režimą, autoriai kvestionuoja tradiciškai taikomą „nil per os“ praktiką, teigdami, kad ankstyvas dietos skyrimas pacientams, sergantiems ŪP, yra galimas nelaukiant klinikinių simptomų išnykimo ir nesiremiant specifiniais biocheminiais žymenimis [69].

Nepaisant vienodo pradinio gydymo, literatūroje yra aprašomi terapiniai metodai, skirti tik hipertrigliceridemijos sukkelto ŪP valdymui. Trumpalaikį gydymą ūmiuoju periodu apima insulino, heparino skyrimą, plazmaferezės taikymas, didelių tūrių hemofiltracija ir hemoperfuzija, o vėlesniu laikotarpiu rekomenduojama svarstyti papildomą lipidų kiekį mažinantį nefarmakologinį ir farmakologinį gydymą [2, 3].

Insulinas. Yra žinoma, jog insulinas ne tik verčia raumenų ir kepenų ląsteles gaminti glikogeną bei riebalų ląsteles gaminti riebalus, tačiau ir dalyvauja aktyvinant LPL sintezę riebaliniame ir raumeniniame audiniuose. Tai padeda paspartinti chilomikronų skaidymą, todėl toks veikimo mechanizmas gali padėti kontroliuoti tiek trigliceridemiją, tiek glikemiją [7]. Toks veikimas ypač naudingas pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, kai dėl insulino trūkumo ar prastos glikemijos kontrolės padidėja trigliceridų kiekis kraujyje. Priešingai, nesergantiems diabetu tokia infuzija turėtų būti taikoma tik atrinktiems asmenims, kadangi šiuo metu nėra patikimų tyrimų, pagrindžiančių insulino skyrimą tokiems pacientams [7, 28].

Heparinas. Sąveikaudamas su endotelio ląstelėmis, heparino veikimo mechanizmas yra panašus į insulino – skatina LPL išsiskyrimą bei mažina trigliceridų kiekį kraujyje. Vis dėlto, įrodyta, kad šis trigliceridus mažinantis poveikis yra trumpalaikis, kadangi fermentams patenkus į kraujotaką, kepenų receptoriai juos atpažįsta kaip šalintinas molekules [48]. Įprastai LPL kraujotakoje laisvai necirkuliuoja, kadangi tvirtinasi prie endotelio paviršiaus heparano sulfato proteoglikanais ir atlieka hidrolizę šalia trigliceridais turtingų lipoproteinų [3]. Heparino sukeltas staigus LPL mobilizavimas į kraujotaką ir pašalinimas kepenyse lemia sumažėjusias LPL atsargas endotelio paviršiuje, todėl sutrinkdoma vietinė hidrolizė ir atsiranda fermento stoka. Dėl laikino teigiamo poveikio, po kurio vėliau trigliceridemija atsinaujina, heparino vaidmuo laikomas kontraversišku. Taip pat atsiranda siūlymų vengti heparino skyrimo, ypač kasos nekrozės atveju, kadangi didėja vidinio kraujavimo ir kasą rizika [3, 8].

Plazmaferezė. Plazmaferezė, pašalindama trigliceridus, chilomikronus ir uždegiminius citokinus iš kraujotakos, vieno seanso metu gali sumažinti trigliceridų koncentraciją 50–80 % [8]. Šis poveikis pasiekiamas per kelias valandas, todėl, palyginti su kitomis gydymo strategijomis, plazmaferezė yra veiksminga ne tik greitam hipertrigliceridemijos koregavimui, bet ir vietinio bei sisteminio uždegimo kontrolei. Nepaisant šių pranašumų, klinikinį šio metodo taikymą riboja išsamių

tyrimų bei patikimų duomenų stoka, nagrinėjanti tiek procedūros techninius aspektus, tiek jos ilgalaikius klinikinius rezultatus [2]. Be to, literatūroje pateikiami duomenys išlieka prieštaringi, todėl šiuo metu nėra vieningo sutarimo dėl plazmaferezės naudos. Kai kurie specialistai rekomenduoja šią procedūrą atlikti per pirmąsias 24 valandas nepriklausomai nuo APACHE II įverčio, tuo tarpu kiti tyrimai nerodo reikšmingo mirštamumo skirtumo tarp pacientų, kuriems plazmaferezė buvo taikyta per pirmąsias 36 valandas, ir tų, kuriems ji atlikta vėliau – praėjus daugiau nei 36 valandoms [2, 8].

Pastaruoju metu bandoma išsiaiškinti, kokie techniniai parametrai pagerintų pacientų išeitis – duomenys rodo, kad pacientų mirtingumas buvo reikšmingai mažesnis taikant citrato antikoaguliaciją (1%) plazmaferezės metu, palyginti su heparino antikoaguliacija (11%) [49]. Heparino grupėje dažniau pasitaikė sunkus pankreatitas (24% prieš 14%), tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Kitas panašus metodas yra dvigubos filtracijos plazmaferezė, kuri taip pat galėtų būti inovatyvus terapinis metodas, skirtas hipertrigliceridemijos sukeltam ŪP gydyti. Ši procedūra pagrįsta plazmos atskyrimu nuo kraujo naudojant filtraciją, tačiau, skirtingai nei įprastos plazmaferezės atveju, pašalinta plazma nėra pakeičiama šviežiai šaldyta plazma. Vietoj to naudojami specializuoti filtrai, leidžiantys selektyviai pašalinti tam tikras biologiškai aktyvias medžiagas, įskaitant lipoproteinus, trigliceridus ir uždegimines molekules [50]. 2016 m. atliktas tyrimas atskleidė, kad šios procedūros taikymas sunkia ŪP forma sergantiems pacientams reikšmingai sutrumpina hospitalizacijos trukmę, o besimptomiams pacientams sumažina riziką susirgti sunkia ligos forma. Tyrimo autoriai hipertrigliceridemiją apibrėžė kaip trigliceridų koncentraciją, viršijančią 56,5 mmol/L, ir nustatė, kad taikant šį metodą pacientams buvo stebimas teigiamas gydymo efektas be su gydymu susijusių komplikacijų [50].

Nors plazmaferezės skyrimas gali būti veiksmingas tam tikrų pacientų atvejais ir kai kuriais aspektais pranokti alternatyvias terapines strategijas, tačiau ši procedūra gali sukelti komplikacijas. Pagrindines su plazmaferezės taikymu susijusias komplikacijas lemia centrinės veninės prieigos poreikis, kuris gali siejamas su kraujavimu, infekcijomis, pneumotoraksu, kraujagyslių ar gretimų anatominių struktūrų pažeidimais. Vėlesnis infuzinių tirpalų skyrimas gali didinti alerginių reakcijų riziką [3]. Taip pat plazmaferezės prieinamumą tam tikruose gydymo centruose gali riboti dideli procedūros kaštai bei specifinės įrangos trūkumas [3, 8].

Vis dėlto, Amerikos aferezinių draugijos gairėse tvirtinama, jog hipertrigliceridemijos sukulto ŪP atveju plazmaferezė gali būti taikoma, kai susiduriama su organų funkcijos sutrikimais ar nepakankamumu, esant sunkiai ligos formai arba sisteminio uždegimo paūmėjimui. Ši rekomendacija yra pripažįstama kaip III kategorijos rekomendacija, kuomet būtinas individualus sprendimas [51].

Hemofiltracija ir hemoperfuzija. Nors kai kurių autorių laikomos kontroversiškomis, įvairių tipų hemofiltracija ir hemoperfuzija vis dažniau įtraukiamos į hipertrigliceridemijos sukulto

pankreatito gydymo metodų sąrašą [2, 8]. Vienas pirmųjų šių metodų efektyvumą vertinusių tyrimų buvo atliktas 2003 m., jo rezultatai parodė, kad taikant nuolatinę veninę filtraciją su hemoabsorbicija statistiškai reikšmingai sumažėjo trigliceridų koncentracija, interleukinų lygis ir APACHE II įvertis [70]. Teigiami rezultatai taip pat pastebėti 2016 m. atliktame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime, kurio metu nustatyta, kad didelių tūrių hemofiltracija yra efektyvesnė mažinant trigliceridų koncentraciją kraujyje, palyginti su mažos molekulinės masės heparino ir insulino terapija. Be to, šis poveikis pasireiškė greičiau – atitinkamai per 9 valandas, palyginti su 48 valandomis [52]. Tačiau chirurginio įsikišimo poreikio, vietinių komplikacijų dažnio, mirtingumo ar hospitalizacijos trukmės skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi.

Norint tiksliau apibrėžti hemofiltracijos ir hemoperfuzijos vaidmenį, būtini išsamesni ir nuosekliau organizuojami moksliniai tyrimai. Skirtingi pacientų įtraukimo kriterijai, tyrimų metodologijos bei intervencinių procedūrų režimai lemia prieštaringus rezultatus, todėl šiuo metu šie gydymo metodai rekomenduojami tik tais atvejais, kai nėra galimybės atlikti plazmaferezės [28].

Nefarmakologinis ir farmakologinis ilgalaikis hipertrigliceridemijos gydymas. Ilgalaikis nefarmakologinis ir farmakologinis gydymas yra būtinas siekiant užkirsti kelią dislipidemijos komplikacijoms, įskaitant pasikartojančius ŪP epizodus. Efektyvi gydymo strategija apima tiek gyvenimo būdo korekciją, tiek farmakoterapiją, siekiant kontroliuoti trigliceridemiją [2, 7, 88].

Nefarmakologinis gydymas yra pagrindinis ir svarbiausias komponentas gydant hipertrigliceridemiją, kuris susijęs su gyvenimo būdo korekcija [3, 8]. Deja, dažnai kyla sunkumų pasiekiant norimus rezultatus dėl vidinių pacientų savybių, žinių stokos, aplinkos veiksnių ir laiko bei išteklių trūkumo. Norint pasiekti nefarmakologinio gydymo tikslus, svarbi atvira ir nuolatinė komunikacija bei palaikymas, kurie padeda užmegzti ryšį su pacientu. Šiam procesui būtinas individualizuotas ir išsamiai pritaikytas rekomendacijų teikimas, todėl siekiant teigiamo gydymo rezultato didelę reikšmę turi multidisciplininės komandos įsitraukimas [56]. Atsižvelgiant į tai, kad tam tikri vaistai ir sveikatos būklės (Lentelė 4) gali reikšmingai padidinti trigliceridų koncentraciją kraujyje, svarbu, kad pacientai būtų nuolat stebimi šeimos gydytojo, kuris atliktų reguliarius kraujo ir biocheminius tyrimus ir, esant poreikiui, laiku nukreiptų pas atitinkamus specialistus [3, 53, 87]. Dietologas ne tik gali suteikti žinias apie mažai riebalų turinčią mitybą, bet ir padėti pacientui formuoti tinkamus mitybos įpročius, kad būtų pasiekta ilgalaikė trigliceridų kontrolė. Endokrinologas gali padėti užtikrinti tinkamą diabeto valdymą, o kardiologas įvertinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką bei, prireikus, skirti atitinkamą gydymą [48]. Gyvenimo būdo korekcija, apimanti sveiką mitybą, kūno masės mažinimą, alkoholio vartojimo ribojimą ir gretutinių ligų kontrolę, yra būtina ilgalaikio gydymo dalis [8, 56].

Lentelė 4

Vaistai	Būklės
• Estrogenai • Selektyvūs estrogenų reabsorbcijos modulatoriai • Neselektyvūs beta blokatoriai • Tamoksifenas • Furozemidas • Propofolis • Izotretinoinas • Atipiniai antipsichotikai • Antidepresantai • Antivirusiniai vaistai • Gliukokortikoidai • Ciklosporinas • Proteazių inhibitoriai • Tulžies rūgščių sekvestrantai	• Antsvoris/nutukimas • Metabolinis sindromas • Negydomas arba prastos kontrolės cukrinis diabetas • Padidėjęs alkoholio vartojimas • Hipotiroidizmas • Nefrozinis sindromas • Lėtinė inkstų liga • Paraproteinemija • Autoimuninės ligos (pvz. sisteminė raudonoji vilkligė) • Nervinė anoreksija • Sepsis • Nėštumas

Mokslinėje literatūroje išskiriami šie farmakologiniai preparatai kaip rekomenduojamos ilgalaikio hipertrigliceridemijos gydymo priemonės, remiantis turimais klinikiniais duomenimis ir tyrimų rezultatais:

1. **Fibratai ir statinai.** Laikomi pirmos eilės vaistais, fibratai skirti dislipidemijai, o ypač trigliceridemijai, gydyti. Nors fibratai jau daugiau nei keturis dešimtmečius sėkmingai naudojami hipertrigliceridemijai gydyti, jų poveikis mažinant širdies ir kraujagyslių ligų riziką išlieka nepakankamai pagrįstas klinikiniais įrodymais. Šiuo metu pagrindinis šių vaistų taikymo tikslas dažniausiai yra labai didelės trigliceridų koncentracijos sukulto ŪP prevencija [87]. Naujausias vaistas, sukėlęs tyrėjų susidomėjimą, buvo pristatytas 2017 metais – selektyvus PPAR- α receptorių, dalyvaujančių lipidų apykaitoje, modulatorius pema fibratas. Atlikti 3 fazės atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai parodė, jog pema fibratas sumažino lipidų kiekį, tačiau, vis dėlto, neturėjo teigiamos įtakos širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių skaičiui pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir dislipidemija [54]. Siekiant sustiprinti lipidus mažinantį poveikį, kartu su fibratais gali būti skiriami statinai. Dėl silpno poveikio į trigliceridų mažinimą statinai nėra tinkami monoterapijai, tačiau bendras veikimas kartu su fibratais pasireiškia sinergizmu.

2. **Niacinas.** Anksčiau kurių autorių išskirtas kaip antros eilės gydymo pasirinkimas, niacinas vis dažniau užleidžia vietą naujos kartos gydymo galimybėms. Tai lemia ribotas gydymo efektas bei aprašomos dažnos nepageidaujamos reakcijos vartojant dideles dozes, pavyzdžiui, veido raudonis, niežulys, virškinimo trakto sutrikimai, kepenų fermentų padidėjimas [48]. Vis dėlto, kai kitų gydymo būdų nepakanka arba jie blogai toleruojami, šis preparatas kartais vis dar gali būti skiriamas hipertrigliceridemijos kombinuotam gydymui.
3. **Omega–3 riebalų rūgštys.** Nors netinkamos monoterapijai, tačiau omega–3 riebalų rūgštys gali būti skiriamos kombinacijoje su kitais preparatais. Tai yra polinesočiosios riebalų rūgštys, iš kurių svarbiausios yra alfa–linoleno rūgštis (ALA), eikozapentaeno rūgštis (EPA) ir dokozaheksaeno rūgštis (DHA). Organizmas šių rūgščių negali pats susintetinti, todėl svarbu užtikrinti omega–3 riebalų rūgščių vartojimą – ALA gausu augaliniuose aliejuose, o EPA ir DHA randamos žuvyje ir jūros gėrybėse [7, 87]. Mokslinėje literatūroje vyrauja nuomonė, kad omega-3 riebalų rūgštys yra naudingos pacientams, sergantiems hipertrigliceridemija, nes be trigliceridų kiekio mažinimo, jos taip pat gali prisidėti prie širdies ir kraujagyslių ligų rizikos mažinimo didelės kardiovaskulinės rizikos grupės pacientams [55].
4. **Naujos kartos terapija.** Naujos kartos hipertrigliceridemijos gydymo strategijos apima antisensinius oligonukleotidus, mažų molekulių inhibitorių, monokloninių antikūnų taikymą bei genų terapijos galimybes. Šios inovatyvios terapijos yra nukreiptos į specifinius lipidų apykaitos taikinius, siekiant efektyviai sumažinti trigliceridų koncentraciją kraujyje ir valdyti paveldėtus lipidų apykaitos sutrikimus, tokius kaip LPL trūkumas. Nepaisant daug žadančių tyrimų rezultatų, šių metodų klinikinis taikymas vis dar susiduria su iššūkiais – dažnai pastebima trumpalaikė terapinė nauda ir aukšta gydymo kaina [7, 56]. Dėl šių priežasčių vis daugiau dėmesio skiriama tolesniems moksliniams tyrimams, atliekamiems tiek ikiklinikiniuose, tiek klinikiniuose etapuose. Tikimasi, kad ateityje naujos kartos hipertrigliceridemijos gydymas taps vis labiau personalizuotas, atsižvelgiant į paciento genetinius ir metabolinius ypatumus [7].

Prognozė

Tikslių duomenų apie dabartinį lengvos ir sunkios eigos bendrą ŪP atvejų pasiskirstymą nėra pakankamai, nes epidemiologiniai rodikliai skiriasi priklausomai nuo tiriamos populiacijos ir taikomų diagnostikos kriterijų [1]. Vis dėlto, mokslinėje literatūroje dažniausiai remiamasi duomenimis, pagal kuriuos maždaug 80% ligos atvejų yra lengvi, o 20% – sunkūs [63]. Tiems, kuriems ŪP sukėlė

hipertrigliceridemija, dažniausiai pavyksta pasveikti ir sugrįžti į įprastą gyvenimo ritmą [6, 7, 13]. Per pirmąsias 48 valandas šiems pacientams sparčiai sumažėja trigliceridų koncentracija kraujo serume, o išnykus skausmui ir stabilizavusis virškinamojo trakto veiklai, galima skirti mažai riebalų turinčią dietą [2].

Sunkaus laipsnio ŪP, įskaitant hipertrigliceridemijos sukeltą, gali lemti sunkias komplikacijas, kurios galima skirstyti į pankreatines ir sisteminės (Lentelė 5) [64]. Ankstyvos mirtys, pasireiškiančios per pirmąsias dvi savaites, dažniausiai yra susijusios su organų nepakankamumu, o vėlesnės mirtys dažniausiai kyla dėl sepsio, susijusio su infekuota nekroze, arba dėl kitų sterilios nekrozės sukeltų komplikacijų [71].

Lentelė 5

Pankreatinės komplikacijos	Sisteminės komplikacijos
• Abscesas • Riebalų nekrozė • Kraujavimas • Infekuota nekrozė • Pseudocistos susidarymas • Sterili nekrozė	• Ūminis inkstų nepakankamumas • Ūminis kepenų nepakankamumas • Kvėpavimo distreso sindromas • Išplitusi intravaskulinė koaguliacija • Encefalopatija • Žarnyno išemija • Hipokalcemija • Paralyžinis žarnyno nepraeinamumas • Šokas

Ankstesnėse studijose buvo teigiama, jog hipertrigliceridemijos laipsnis neturi reikšmingos įtakos nei pankreatito sunkumui, vertinamam pagal APACHE II balų sistemą, nei pacientų galutiniams klinikiniais rezultatams [56, 57]. Tačiau naujausi moksliniai tyrimai keičia šį požiūrį, formuodami naratyvą, kad pacientai, sergantys hipertrigliceridiniu pankreatitu, dažniau patiria sunkesnę ligos eigą, palyginti su tais, kuriems ŪP išsivysto dėl kitų etiologinių veiksnių [16, 58]. Be to, įrodyta, kad didesnis dislipidemijos laipsnis šiems pacientams yra susijęs su reikšmingai didesne komplikacijų ir organų nepakankamumo rizika, ilgesne hospitalizacijos trukme bei padidėjusiu mirtingumo rodikliu [45, 46]. Tokie duomenys pabrėžia būtinybę išsamiau analizuoti hipertrigliceridemijos vaidmenį ŪP patogenezėje ir klinikinėje eigoje.

Vis didesnio dėmesio sulaukia hipertrigliceridemijos sukulto ŪP ankstyvųjų prognostinių faktorių nustatymas, kuris galėtų prisidėti prie efektyvesnės ligos prevencijos ir gydymo. Manoma, kad C reaktyvaus baltymo (CRB), eritrocitų apimties variacijos (RDW) rodikliai ir nekrozės lygis

gali būti nepriklausomi veiksniai, lemiantys ligos progresavimą [61]. Be to, CRB gali būti naudojamas kartu su albuminu, nes šių rodiklių santykis teigiamai koreliuoja su Atlantos klasifikacijos įvertinimu, hospitalizacijos trukme bei ENG [63]. Šis tyrimas pasižymi pigumu ir neinvaziškumu, o jo apskaičiuotas jautrumas siekia 92,1 %, tuo tarpu specifiškumas – 58%. Pacientams, kurių CRB/albumino santykis buvo $\geq 16,28$, mirties rizika buvo 19,3 karto didesnė, todėl tokių pacientų 1, 3 ir 5 metų išgyvenamumo rodikliai buvo reikšmingai mažesni [63]. Nepaisant šių rezultatų, pripažįstama, jog vis dar trūksta išsamių daugiacentrių tyrimų, kurie galėtų pagrįsti šių rodiklių taikymą kaip prognostinių faktorių klinikinėje praktikoje.

Prevenција

Moksliniai tyrimai rodo, jog bendra pasikartojančio ŪP rizika po pirmojo epizodo siekia apie 10–30%, priklausomai nuo ligos etiologijos [3, 60]. Pakartotinės hospitalizacijos, gyvenimo kokybės blogėjimas ir rizika lėtinės formos išsivystymui didina ligos naštą, todėl prevencinės priemonės yra itin svarbios siekiant sumažinti tiek ligos atsiradimo, tiek pasikartojimo tikimybę [60]. Kompleksinis prevencijos modelis apima pirminę, antrinę ir tretinę prevenciją, orientuotą į etiologinių veiksnių identifikavimą bei jų valdymą, siekiant išsaugoti gyvenimo kokybę [6, 9].

Dėl padidėjusios kardiovaskulinių ligų ir pankreatito rizikos, hipertrigliceridemija sergantys pacientai yra ypač pažeidžiami, todėl ankstyva šių asmenų diagnostika laikoma pirmuoju žingsniu įgyvendinant prevenciją. Siekiant nustatyti specifines pacientų grupes, kurios yra labiau pažeidžiamos dėl šio rizikos veiksnio, 2019 m. atliktas tyrimas parodė, jog pakartotiniai hipertrigliceridemijos sukelti ŪP epizodai dažniau pasireiškia jaunesniems pacientams, kuriems nepavyksta kontroliuoti trigliceridų kiekio ir kurie piktnaudžiauja alkoholiu [59]. Nors 75% tiriamųjų sirgo cukriniu diabetu, tačiau tai nebuvo pagrindinis veiksnys, lemiantis pankreatitą – ryški hipertrigliceridemija ir nesėkminga trigliceridų kiekio kontrolė buvo nustatyti kaip nepriklausomi ilgalaikiai pasikartojančio pankreatito prognostiniai veiksniai. Tai formuoja naratyvą, kad nekontroliuojama hipertrigliceridemija, nepriklausomai nuo jos kilmės – genetinės ar antrinių veiksnių – turi itin reikšmingą įtaką ligos atkryčiams, todėl prioritetas dėmesys turi būti skiriamas būtent šios būklės valdymui [59].

Sisteminis trigliceridų kontrolės stebėjimas yra pagrindinė priemonė, užtikrinanti ankstyvą pacientų, kuriems kyla potenciali ligos komplikacijų rizika, identifikavimą. Tai patvirtina retrospektyvinio kohortinio tyrimo, atlikto JAV, rezultatai, kurie parodė, kad trigliceridų matavimai po ŪP epizodo buvo susiję su padidėjusia ligos atsinaujinimo rizika [60]. Ypatingas dėmesys skiriamas ambulatorinės dislipidemijos kontrolei, nes nustatyta, jog trigliceridų stebėjimas per pirmąsias 30 dienų po išrašymo iš ligoninės reikšmingai prisideda prie geresnės pradinės trigliceridų

koncentracijos valdymo. Vis dėlto, tyrimo rezultatai rodo, kad hipertriglicerideminio pankreatito stebėseną po ūminės fazės dažnai nėra pakankamai nuosekli – pakartotinis trigliceridų lygio įvertinimas per 30 dienų po išrašymo iš ligoninės buvo atliktas tik 38 % tirtų pacientų. Todėl, siekiant užtikrinti veiksmingesnę klinikinę praktiką, būtina ne tik laiku identifikuoti hipertrigliceridemiją kaip reikšmingą rizikos veiksnį, bet ir tobulinti pacientų stebėsenos bei ištyrimo strategijas, kurios leistų optimizuoti antrinės prevencijos priemones [60].

Šios ligos prevencijoje dėmesys turi būti skiriamas ne tik efektyviai kontroliuojant trigliceridų koncentraciją, bet ir valdant kitus su rizika susijusius veiksnius, tokius kaip metabolinis sindromas, cukrinis diabetas, nesaikingas alkoholio vartojimas bei rūkymas [6, 9]. Vyrauja požiūris, kad multidisciplininė specialistų komanda yra svarbi pacientų gydymo dalis, ypač tais atvejais, kai ji dirba kartu su pacientu, sudarydama individualizuotas gydymo strategijas, apimančias svorio, mitybos ir gretutinių ligų kontrolės rekomendacijas. Manoma, kad veiksminga pirminės ir antrinės hipertrigliceridemijos rizikos veiksnių korekcija bei jų nuolatinė priežiūra gali reikšmingai prisidėti prie paciento sveikatos raštingumo didinimo, taip mažinant hospitalizacijų dažnį ir efektyviai mažinant ligos naštą [1].

Nėštumas ir trigliceridemijos sukeltas ūminis pankreatitas

Dėl galimų sunkių komplikacijų motinai ir vaisiui, vis dažniau atkreipiamas dėmesys, kad ŪP gali būti viena iš pilvo skausmo priežasčių nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu. Pastaraisiais metais didėjantis metabolinio sindromo paplitimas tarp vaisingo amžiaus moterų gali turėti įtakos šios ligos dažnio pokyčiams, nes pagrindiniai jo komponentai – nutukimas, dislipidemija ir atsparumas insulinui – yra reikšmingi ŪP rizikos veiksniai [72, 73]. Be to, duomenys rodo, kad metabolinis sindromas gali būti susijęs ir su individualiais nėščiosios reprodukciniais veiksniais, tokiais kaip amžius pirmojo gimdymo metu, gimdymų skaičius bei su nėštumu susiję metaboliniai pokyčiai, kurie gali lemti nutukimą, lėtinį uždegimą ir didesnę riziką susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis [72]. Nors ŪP dažnis nėštumo metu nesiskiria nuo bendrosios populiacijos, apskaičiuota, jog po gimdymo jis reikšmingai išauga – ypač per pirmuosius šešis mėnesius [74]. Atlikta rezultatų analizė parodė, jog atvejų skaičius per pirmąjį pusmetį išaugo nuo 20,02 iki 95,4 atvejų 100 000 nėščiųjų per metus. Šis rodiklis išlieka didesnis ir per pirmuosius dvejus metus po gimdymo, palyginti su moterimis, kurios nebuvo nėščios [74].

ŪP – reta, bet pavojinga ūmaus pilvo skausmo priežastis nėštumo metu, dažniausiai susijusi su tulžies pūslės akmenlige, dislipidemija ar alkoholio vartojimu. Dėl nuolat tobulėjančios diagnostikos tikslus ligos paplitimas nėra žinomas, todėl įvairių šaltinių duomenimis ūmaus pankreatito dažnis svyruoja nuo 1 atvejo per 1 000 iki 12 000 nėščiųjų [75]. Hipertrigliceridemijos sukeltas ŪP nėščiosioms pasitaiko kur kas rečiau ir dažniausiai pasireiškia trečiajame nėštumo

trimestre, kai hormoniniai pokyčiai stipriai veikia lipidų apykaitą. Esant nepakankamoms organizmo kompensacinėms galimybėms, trigliceridų koncentracija kraujyje gali pasiekti kritinį lygį, dėl kurio išsivysto kasos uždegimas bei su juo susijusios komplikacijos [76].

Normalaus nėštumo metu lipidų koncentracija didėja palaipsniui, pasiekdama savo piką prieš pat gimdymą [76]. Pirmajame trimestre nėščiosios organizme padidėja insulino receptorių kiekis ir organizmo jautrumas insulinui, paspartinama gliukozės gamyba bei aktyvinama LPL, kuri padeda įsisavinti trigliceridus. Padidėjęs hormonų kiekis, įskaitant estrogeną, insuliną ir progesteroną, skatina lipogenezę, todėl įvyksta adipocitų hipertrofija ir kaupiasi riebalai [76, 77]. Antroje nėštumo pusėje išsivysto atsparumas insulinui ir pradedama skatinti lipolizę, o tai sąlygoja riebalų sankaupų mažėjimą. Toks katabolinis procesas ženkliai padidina lipidų kiekį kraujyje (Lentelė 6) [76, 77]. Manoma, jog antrąjį ir trečiąjį trimestrą prie lipidų, o ypač trigliceridų, kiekio padidėjimo taip pat sinergistiškai prisideda padidėjęs estrogenų kiekis. Vienas iš estrogenų poveikių yra LPL aktyvumo slopinimas, dėl kurio sparčiai didėja nehidrolizuotų trigliceridų kiekis kraujyje [75, 76]. Kitas veikimo mechanizmas susijęs su padidėjusiu trigliceridų kiekiu, kadangi jų pernešime į audinius dalyvauja LMTL. Reaguodamos į padidėjusį trigliceridų kiekį, kepenys spartina LMTL gamybą. Vėliau jie palaipsniui virsta MTL, kurie yra susiję su padidėjusia aterosklerozės ir širdies bei kraujagyslių ligų rizika [75]. Tokie lipidų koncentracijų pokyčiai yra būtini vaisiaus vystymuisi, nes jie atlieka svarbų vaidmenį ląstelių membranų formavimesi bei organogenezės procesuose [76].

Lentelė 6

	Pirmas nėštumo trimestras	Antras nėštumo trimestras	Trečias nėštumo trimestras
Riebalų sankaupos	Didėja	Didėja	Mažėja
Bendras cholesterolis	Mažėja	Didėja	Didėja
Trigliceridai	Didėja	Labai didėja	Labai didėja
MTL	Mažėja	Didėja	Didėja
DTL	—	Didėja	Mažėja

Tai, jog dislipidemija nėštumo metu gali būti pavojinga būklė, buvo išanalizuota ir paskelbta 2020 m. JAV tyrime, kuris siekė nustatyti nėštumo įtaką moters kardiovaskulinei sveikatai. Tyrimas atliktas remiantis 1999–2014 m. 20–44 metų amžiaus moterų duomenimis, o moterų sveikatai vertinti panaudotos Amerikos Širdies Asociacijos išleistos „7 paprastų gyvenimo etapų“ gairės [78]. Šias gaires apima mitybos, fizinio aktyvumo, nerūkymo, kūno masės indekso (KMI), kraujospūdžio, bendro cholesterolio kiekio kraujyje ir gliukozės nevalgius įvertinimas. Tyrimo rezultatai parodė, jog nėščiųjų, kurių pirmąjį nėštumo trimestrą lipidų kiekis buvo normos ribose, nustatyta buvo 80,7%, o

trečiajį nėštumo trimestrą tokių tiriamųjų sumažėjo iki 15,5% [78]. Taip pat nėščiosios, lyginant su negimdžiusiomis moterimis, turėjo blogesnę kardiovaskulinės sveikatos įvertinimą, kurį lėmė mažas fizinis aktyvumas ir didelis bendrojo cholesterolio kiekis kraujyje. Pabrėžiama, jog atmetus bendrojo cholesterolio kiekio kraujyje vertinimą, tiek aukštas, tiek žemas kardiovaskulinės sveikatos įvertinimai nėščiosioms buvo nustatomi rečiau. Tai atkreipia dėmesį į sistemingos tyrimų kontrolės ir prevencinių priemonių svarbą, kadangi tokie rezultatai parodo bendrojo cholesterolio kiekio kraujyje vaidmenį lemiant pacienčių priklausomumą atitinkamai rizikos grupei. Dislipidemija nėštumo metu susijusi ne tik su galimomis nėštumo ir vaisiaus komplikacijomis, tokiomis kaip preeklampsija, priešlaikinis gimdymas ar makrosomija, bet ir su nėščiosios sveikatos sutrikimais [76]. Pastarieji gali pasireikšti ūmiu laikotarpiu, ir sąlygoti ŪP, arba turėti ilgalaikių pasekmių, didindami širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

Vis dažniau tyrinėjami rasės nulemti genetiniai veiksniai ir jų įtaka dislipidemijai nėštumo metu bei po jo, tačiau šių veiksnių sąveika dar nėra pilnai suprasta. 2022 m. Norvegijoje atliktas išilginis tyrimas, apėmęs 823 sveikas nėščiąsias, iš kurių 59% sudarė etninių mažumų atstovės, parodė, kad afrikiečių kilmės moterims trigliceridų kiekis buvo mažiausias, o azijiečių – didžiausias, lyginant su vakarų europietėmis [79]. Nuo 15 iki 28 nėštumo savaitės afrikiečių ir azijiečių moterų lipidų padidėjimas buvo mažesnis nei vakarų europiečių. Po gimdymo trigliceridų ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio kiekiai sumažėjo visose grupėse, tačiau MTL cholesterolio koncentracija padidėjo, išskyrus afrikiečių kilmės moteris. Šie duomenys rodo, kad afrikiečių kilmės moterims gali turėti genetinių faktorių, apsaugančių nuo lipidų svyravimų, tačiau reikalingi papildomi laboratoriniai ir genetiniai tyrimai, kad būtų patvirtintos šios prielaidos [79].

Rizikos faktoriai, sąlygojantys hipertrigliceridemijos sukeltą nėščiųjų ŪP, išlieka tokie patys, kurie pasitaiko nenėščioms moterims. Pirminę hipertrigliceridemiją turinčios pacientės susiduria su didesne ŪP rizika tiek nėštumo, tiek nenėštumo laikotarpiu, kadangi įgimti genetiniai faktoriai lemia nuolatinį lipidų apykaitos sutrikimus [73]. Genetinių faktorių poveikį gali sustiprinti antriniai rizikos veiksniai, kurie įprastai yra įgyti gyvenimo eigoje. Antrinė hipertrigliceridemija dažnai nustatoma esant įvairioms lėtinėms būklėms, tokioms kaip nutukimas, metabolinis sindromas, nekontroliuojamas cukrinis diabetas, lėtinis alkoholio vartojimas arba tam tikrų vaistų vartojimas, kurių šalutinis poveikis yra lipidų kiekio padidėjimas [80]. Planuojant nėštumą, rekomenduojama kontroliuoti antrinius ŪP sukeliančius veiksnius, gyvenimo būdo korekcijomis, lėtinių ligų kontrolės užtikrinimu ir vartojamų vaistų vertinimu. Svarbu atkreipti dėmesį ne tik į vaistus, didinančius lipidų kiekį kraujyje, bet ir į tuos, kurie jį mažina, kadangi duomenys apie šių vaistų saugumą nėštumo metu yra prieštaringi, todėl jų vartojimas griežtai nerekomenduojamas [80].

Nėštumo metu ūminių pilvo ligų įvertinimas tampa sudėtingesnis, nes skausmas gali imituoti kitas ligas, o padidėjusi gimda pakeičia vidaus organų anatominę padėtį, todėl gali maskuoti svarbius

simptomus [80]. Svarbu atmesti ne tik ūmius susirgimus, kuriems būdingas pilvo skausmas – apendicitas, cholecistitas, pielonefritas, miokardo infarktas, bet ir akušerines komplikacijas, tokias kaip preeklampsija, HELLP sindromas, placentos atšoka ar gimdos plyšimas. Didėjant nėštumo trukmei ir augant gimdai, tampa vis sunkiau greitai ir tiksliai nustatyti skausmo lokalizaciją, todėl nėščiosios skundai ne visada atitinka apžiūros metu nustatytus duomenis [80].

Nėščiųjų ŪP diagnostika, remiantis fizine apžiūra, laboratoriniais ar vaizdiniais tyrimais, yra apsunkinta dėl aiškių vertinimo kriterijų stokos. Vienas pagrindinių bet kurios etiologijos ŪP diagnostikos kriterijų nenėščioms pacientėms yra radiologiniai ligos požymiai, nustatomi atliekant pilvo organų echoskopiją arba KT. Dėl galimos vaisiaus apšvitos KT nėščiosioms nėra laikoma saugia, todėl pirmenybė teikiama pilvo ultragarsiniam tyrimui [76]. Vis dėlto, dėl subjektyvumo interpretuojant dinaminį vaizdą, echoskopijos tikslumas nustatant kasos audinio pokyčius gali būti ribotas, todėl esant diagnostiniam neapibrėžtumui ar įtariant komplikacijas gali būti svarstomas magnetinio rezonanso tomografijos atlikimas. Atsižvelgiant į vaizdinės diagnostikos apribojimus, ligos nustatymas gali užtrukti, todėl svarbu įvertinti visas prieinamas diagnostines priemones siekiant kuo anksčiau patvirtinti diagnozę ir pradėti tinkamą gydymą [76, 80].

Siekiant efektyviai gydyti nėščiųjų ŪP, intensyviau ieškoma ankstyvųjų biomarkerių, kurie atlieka svarbų vaidmenį nustatant ligą pradinėje stadijoje ir vertinant galimą jos progresavimą. Klinikiniai tyrimai kelia mintį, kad neutrofilų ir limfocitų santykis, gamaglutamiltransferazė (GGT), lipazė ir DTL cholesterolis galėtų būti naudingi kaip prognostiniai rodikliai. Pavyzdžiui, vieno tyrimo metu nustatyta, kad lipazė yra tik dalis iš ankstyvųjų biomarkerių grupės ir vien jos tyrimo rezultato nepakanka, jog būtų galima patikimai nuspėti, ar nėščiajai išsivystys ŪP [81]. Kito tyrimo metu apskaičiuota neutrofilų ir limfocitų santykio apatinė ribinė vertė, kuri yra 4,1, rodo gerus diagnostinius rodiklius nėščiųjų ŪP diagnozuoti. Šio tyrimo jautrumas siekia 71,4%, o specifiškumas – 100%. Taip pat buvo nustatyta reikšminga koreliacija tarp šio santykio ir CRB bei gliukozės kiekio [82].

Nėščiųjų hipertriglicerideminio ŪP gydymas nesiskiria nuo bendrosios populiacijos gydymo principų, tačiau gali būti koreguojamas atsižvelgiant į galimą poveikį vaisiui bei teratogenezės riziką [76]. Kadangi iki šiol nėra aiškiai nustatyta trigliceridų koncentracijos riba, susijusi su padidėjusia ūminio pankreatito rizika nėštumo metu, tai apsunkina gydymo efektyvumo vertinimą ir klinikinių sprendimų priėmimą. Įprastai taikomas kompleksinis gydymas, susidedantis iš intensyvios infuzinės terapijos, kuri derinama su mažai riebalų (<20%) turinčia dieta bei omega–3 riebalų rūgščių papildais [76]. Ypač svarbų vaidmenį šiame kontekste atlieka ankstyvas maitinimas, kurį rekomenduoja Amerikos parenterinės ir enterinės mitybos draugija, nes jo taikymas gali padėti sumažinti infekcinių komplikacijų, nekrozės ir mirtingumo riziką [83]. Tuo tarpu farmakologinė terapija fibratais ar niacinu nėra plačiai rekomenduojama dėl patikimų duomenų stokos, todėl šios gydymo priemonės

priskiriamos C lygio rekomendacijoms [76, 83]. Akcentuojama, kad optimaliai gydymo taktikai parinkti ir pacientės būklei valdyti būtina multidisciplininė gydytojų komanda, į kurią įtraukiami ginekologai, chirurgai, gastroenterologai ir radiologai [75].

Įprastinis bazinis gydymas gali lemti pernelyg lėtą trigliceridų koncentracijos mažėjimą sunkiais atvejais, o tai gali didinti nėštumo komplikacijų riziką. Tokios būklės kaip preeklampsija ar priešlaikinis gimdymas gali išsivystyti dėl placentos hipoksijos ir (arba) hipoperfuzijos, kurios kyla dėl ilgalaikio uždegiminio atsako ir sutrikusios kraujotakos [84]. Kai kurių autorių teigimu, plazmaferezės taikymas gali būti veiksmingas trigliceridų ir chilomikronų pašalinimui bei sisteminio uždegimo mažinimui per kelias valandas, o tai gali prisidėti prie geresnių pacienčių gydymo rezultatų [76, 80, 84]. Krešėjimo rodiklių stebėseną ir tinkamą jų korekciją yra svarbi siekiant išvengti chorio–decidualinio kraujavimo. Plazmaferezės taikymo taktika turėtų būti vertinama specialistų komandos, atsižvelgiant į plazmos hipoosmoliariškumo ir metabolinės alkalozės riziką, galinčią sukelti placentos hipoperfuziją bei vaisiaus hipoksiją, taip pat į vaisiaus hipogamaglobulinemiją, didinančią perinatalinių infekcijų tikimybę [84].

ŪP nėštumo metu tampa vis labiau reikšminga klinikinė problema, nes kelia grėsmę ne tik motinos ir vaisiaus sveikatai, bet ir išryškina etines dilemas. Nepriklausomai nuo ligos kilmės, ši būklė siejama su maždaug 3% motinos mirtingumu bei 12,3% vaisiaus netekimo rizika [85]. Nors dažniausiai ŪP diagnozuojamas trečiajame nėštumo trimestre, o didžiausias vaisiaus žūties dažnis fiksuojamas pirmajame trimestre, autorių teigimu, tyrimų duomenys leidžia manyti, kad ši komplikacija susijusi su hipertrigliceridemine pankreatito forma [85]. Tuo tarpu Nacionalinės lipidų asociacijos ekspertų nuomone, jog moterims, turinčioms genetiškai patvirtintą LPL trūkumą ir ketinančioms pastoti, surogatinė motinystė gali būti svarstyta kaip viena iš alternatyvų [86]. Pripažįstama, jog įstatymų ir aiškių klinikinių gairių trūkumas apsunkina optimalaus gydymo ir reprodukcinį sprendimą priėmimą, todėl būtini tolesni moksliniai tyrimai ir diskusijos, siekiant užtikrinti tiek motinos, tiek vaisiaus gerovę [85, 86].

REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Hipertrigliceridemijos sukeltas ŪP yra sudėtinga klinikinė būklė, kelianti diagnostinius ir terapinius iššūkius gydytojams bei daranti didelę įtaką sveikatos priežiūros sistemai. Negydomas ar nepakankamai kontroliuojamas, jis gali lemti pasikartojančius ir komplikuotus ligos epizodus, kurie reikšmingai pablogina pacientų gyvenimo kokybę. Hipertrigliceridemija, pripažįstama trečiuoju pagal dažnį ŪP etiologiniu veiksniu, sulaukia vis didesnio dėmesio dėl vis platesnio jos patogenezės supratimo. Vis daugiau tyrimų atskleidžia, kad ši būklė gali būti ne tik paveldima, bet ir nulemta daugelio tarpusavyje sąveikaujančių veiksnių. Pripažįstama, kad nepaisant taikomo gydymo, daliai

pacientų hipertrigliceridemija išlieka nekontroliuota, o tai reikšmingai didina pankreatito ir kitų komplikacijų riziką. Epidemiologiniai duomenys atskleidžia augantį hipertrigliceridemijos sukeltą ŪP dažnį, ypač Kinijoje, kur šis pokytis siejamas su gyvenimo būdo ir mitybos įpročių kaita. Tuo tarpu sergamumas Europoje hipertrigliceridemijos sukeltu ŪP apima nuo 10% iki 19% sunkia hipertrigliceridemija sergančiųjų pacientų.

Nors ŪP gydymo principai iš esmės nesikeičia nepriklausomai nuo jo kilmės, vis daugiau mokslinių darbų fokusuojasi į specifinės terapijos paiešką, skirtą būtent hipertrigliceridemijos sukeltam pankreatitui. Tai siejama su padidėjusia rizika sunkesnei ligos eigai, ilgesnėms hospitalizacijoms ir dažnesnėmis komplikacijomis, lyginant su kitomis ŪP etiologijomis, todėl ieškoma efektyvesnių gydymo metodų.

Pasikartojančio ŪP rizika po pirmojo epizodo siekia apie 10–30%, priklausomai nuo etiologinių veiksnių, todėl prevencinės priemonės, apimančios ne tik ligos atsiradimo, bet ir pasikartojimo mažinimą, yra būtinos. Svarbus dėmesys turi būti skiriamas etiologinių veiksnių, tokių kaip alkoholio vartojimas, rūkymas, mitybos įpročiai ir gretutinių ligų kontrolė, korekcijai, nes tai gali prisidėti ne tik prie ligos prevencijos, bet ir jai esant slopinti progresavimą bei perėjimą į lėtinę formą. Hipertrigliceridemija, kaip reikšmingas rizikos veiksnys, turi didelę įtaką pankreatito pasikartojimo dažniui, todėl ypač svarbu ankstyvai diagnostikai ir veiksmingam trigliceridų kontrolės stebėjimui. Tyrimai rodo, kad sistemingas trigliceridų lygio kontrolė, ypač per pirmąsias 30 dienų po ŪP epizodo, gali žymiai sumažinti ligos atsinaujinimo riziką. Nors pastangos siekiant kontroliuoti trigliceridų koncentraciją yra svarbios, taip pat būtina valdyti kitus rizikos veiksnius, tokius kaip metabolinis sindromas, diabetas ir gyvenimo būdo įpročiai, įskaitant alkoholio vartojimą ir rūkymą.

Nors hipertrigliceridemijos sukeltas ŪP dažniau pasireiškia jaunesnio amžiaus vyrams, turintiems aukštą KMI ir besilaikantiems riebesnės mitybos, pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama šios ligos pasireiškimui nėščiosioms. Susirūpinimą šia problema skatina ne tik jos sąsajos su maždaug 3 % motinos mirtingumu ir 12,3 % vaisiaus netekimo rizika, bet ir diagnostikos iššūkiai, kylantys dėl plataus diferencinės diagnostikos spektro, ribotų tyrimų galimybių nėštumo metu ir apsunkintos fizinės apžiūros, kurie lemia ilgesnį ligos nustatymo laiką. Kaip vieną iš pavojų autoriai įvardina augantį metabolinio sindromo paplitimą vaisingo amžiaus moterims, kuris gali turėti įtakos ŪP dažnio pokyčiams, nes šio sindromo komponentai yra reikšmingi šios ligos rizikos veiksniai. Tyrimai rodo, kad nors ŪP dažnis nėštumo metu atitinka bendrosios populiacijos rodiklius, po gimdymo jis reikšmingai išauga per pirmuosius šešis mėnesius ir išlieka aukštesnis per pirmuosius dvejus metus, palyginti su moterimis, kurios nebuvo nėščios. Be to, nėščiųjų kardiovaskulinės sveikatos rodikliai dažnai yra prastesni nei negimdžiusių moterų, o tai kelia susirūpinimą, nes rezultatai yra susiję su mažesniu fiziniu aktyvumu ir didesniu bendro cholesterolio kiekiu kraujyje. Tai pabrėžia būtinybę sistemingai vertinti lipidų profilį nėščiųjų grupėje ir taikyti prevencines

priemonės, siekiant sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų, ŪP bei kitų su dislipidemija susijusių komplikacijų riziką.

Remiantis pateiktais tyrimais, dėl sunkumų diagnozuojant ŪP nėščiosioms pagal bendros populiacijos kriterijus, ypatingas dėmesys skiriamas ankstyvųjų biomarkerių identifikavimui. Neutrofilų ir limfocitų santykis, GGT, lipazė ir didelio tankio lipoproteinai pasirodė kaip galimi naudingi prognostiniai rodikliai, padedantys nustatyti ligą pradinėje stadijoje bei vertinant jos progresavimą. Tačiau, nors lipazė yra svarbus biomarkeris, jos tyrimo vieno rezultato nepakanka, kad būtų galima tiksliai prognozuoti ŪP išsivystymą nėščiajai. Neutrofilų ir limfocitų santykio vertinimas rodo aukštą diagnostinį jautrumą ir specifiškumą, todėl gali būti naudingas ankstyvoje diagnozėje. Nepaisant šių perspektyvių rezultatų, akcentuojama, kad dėl mažo ligos paplitimo ir metodinių skirtumų būtina atlikti daugiau multicentrinių tyrimų, siekiant tiksliai įvertinti šių biomarkerių taikymo galimybes ir patikimumą klinikinėje praktikoje.

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. Hipertrigliceridemija yra viena iš pagrindinių ŪP etiologinių priežasčių, lemiančių sunkesnę ligos eigą, ilgesnę hospitalizaciją ir didesnę komplikacijų riziką pacientams.
2. Nors egzistuoja įvairūs hipertrigliceridemijos sukeltos ŪP gydymo metodai, iki šiol nėra nustatytų efektyvių terapinių gairių.
3. Nefarmakologinis hipertrigliceridemijos gydymas, pagrįstas gyvenimo būdo korekcija, reikalauja nuoseklios pacientų stebėsenos ir multidisciplininės komandos įsitraukimo, siekiant užtikrinti ilgalaikę trigliceridų koncentracijos kontrolę.
4. Siekiant optimizuoti gydymo rezultatus, būtina stiprinti individualizuotų rekomendacijų teikimą, skatinti pacientų edukaciją bei užtikrinti glaudžią gydytojų specialistų tarpusavio komunikaciją.
5. Ambulatorinė dislipidemijos kontrolė turi būti intensyvinama, užtikrinant sistemingą trigliceridų koncentracijos stebėseną po persirgto ŪP ir paciento išrašymo iš ligoninės.
6. ŪP nėštumo metu yra reta, tačiau pavojinga patologija, kurios vystymasis gali būti susijęs su hormoniniais pokyčiais, insulinorezistentiškumu ir lipidų apykaitos sutrikimais, dėl kurių padidėja lipidų, ypač trigliceridų, koncentracija kraujyje.
7. Ankstyvas lipidų profilaktinis stebėjimas nėštumo metu yra būtinas, ypač moterims, turinčioms metabolinio sindromo požymių, šeiminę dislipidemijos anamnezę ar gestacinį diabetą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Petrov, M. S., & Yadav, D. (2019). Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(3), 175–184.
<https://doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>
2. Valdivielso, P., Ramírez–Bueno, A., & Ewald, N. (2014). Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *European journal of internal medicine*, 25(8), 689–694.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.08.008>
3. Yang, A. L., & McNabb–Baltar, J. (2020). Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 20(5), 795–800. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.06.005>
4. Guo, Y. Y., Li, H. X., Zhang, Y., & He, W. H. (2019). Hypertriglyceridemia–induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. *Discovery medicine*, 27(147), 101–109.
5. Shah, A. S., & Wilson, D. P. (2015). Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *Journal of clinical lipidology*, 9(5 Suppl), S20–S28.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.04.004>
6. Fu, Z. H., Zhao, Z. Y., Liang, Y. B., Cheng, D. Y., Luo, J. M., Jiang, H. X., & Qin, S. Y. (2024). Impact of metabolic syndrome components on clinical outcomes in hypertriglyceridemia–induced acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 30(35), 3996–4010. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i35.3996>
7. de Pretis, N., Amodio, A., & Frulloni, L. (2018). Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European gastroenterology journal*, 6(5), 649–655. <https://doi.org/10.1177/2050640618755002>
8. Garg, R., & Rustagi, T. (2018). Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *BioMed research international*, 2018, 4721357.
<https://doi.org/10.1155/2018/4721357>
9. Kiss, L., Fűr, G., Pisipati, S., Rajalingamgari, P., Ewald, N., Singh, V., & Rakonczay, Z., Jr (2023). Mechanisms linking hypertriglyceridemia to acute pancreatitis. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 237(3), e13916. <https://doi.org/10.1111/apha.13916>
10. Ruiz–García, A., Arranz–Martínez, E., López–Uriarte, B., Rivera–Tejido, M., Palacios–Martínez, D., Dávila–Blázquez, G. M., Rosillo–González, A., González–Posada Delgado, J. A., Mariño–Suárez, J. E., Revilla–Pascual, E., Quintana–Gómez, J. L., Íscar–Valenzuela, I., Alonso–Roca, R., Javierre–Miranda, A. P., Escrivá–Ferrairó, R. A., Tello–Meco, I., Ibarra–Sánchez, A. M., Gutiérrez Sánchez, M. I., Iglesias Quintana, J. R., Hernández–Beltrán, M.

- I., ... en representación del Grupo de Investigación del Estudio SIMETAP (2020). Prevalence of hypertriglyceridemia in adults and related cardiometabolic factors. SIMETAP–HTG study. Prevalencia de hipertrigliceridemia en adultos y factores cardiometabólicos asociados. Estudio SIMETAP–HTG. *Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 32(6), 242–255. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.04.001>
11. Saklayen M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports*, 20(2), 12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
 12. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi–Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T., Abate, K. H., Abbafati, C., Ahmed, M. B., Al–Aly, Z., Alkerwi, A., Al–Raddadi, R., Amare, A. T., ... Murray, C. J. L. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England journal of medicine*, 377(1), 13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal614362>
 13. Christian, J. B., Arondekar, B., Buysman, E. K., Johnson, S. L., Seeger, J. D., & Jacobson, T. A. (2012). Clinical and economic benefits observed when follow–up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia. *Journal of clinical lipidology*, 6(5), 450–461. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.08.007>
 14. Jin, M., Bai, X., Chen, X., Zhang, H., Lu, B., Li, Y., Lai, Y., Qian, J., & Yang, H. (2019). A 16–year trend of etiology in acute pancreatitis: The increasing proportion of hypertriglyceridemia–associated acute pancreatitis and its adverse effect on prognosis. *Journal of clinical lipidology*, 13(6), 947–953.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.09.005>
 15. Mosztbacher, D., Hanák, L., Farkas, N., Szentesi, A., Mikó, A., Bajor, J., Sarlós, P., Czimmer, J., Vincze, Á., Hegyi, P. J., Erőss, B., Takács, T., Czakó, L., Németh, B. C., Izbéki, F., Halász, A., Gajdán, L., Hamvas, J., Papp, M., Földi, I., ... Hungarian Pancreatic Study Group (2020). Hypertriglyceridemia–induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 20(4), 608–616. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.03.018>
 16. Wang, Q., Wang, G., Qiu, Z., He, X., & Liu, C. (2017). Elevated Serum Triglycerides in the Prognostic Assessment of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta–Analysis of Observational Studies. *Journal of clinical gastroenterology*, 51(7), 586–593. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000846>

17. Bradley E. L., 3rd (1993). A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 128(5), 586–590.
<https://doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420170122019>
18. Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G., Vege, S. S., & Acute Pancreatitis Classification Working Group (2013). Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62(1), 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
19. Pflieger R, Niknejad M, Shah V, et al. Revised Atlanta classification of acute pancreatitis. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 07 Jan 2025) <https://doi.org/10.53347/rID-28902>
20. Goldberg, R. B., & Chait, A. (2020). A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 11, 593931.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.593931>
21. Stroes, E., Moulin, P., Parhofer, K. G., Rebours, V., Löhr, J. M., & Aversa, M. (2017). Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis Supplements*, 23, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2016.10.002>
22. Chait A. (2022). Hypertriglyceridemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 51(3), 539–555. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.02.010>
23. Cruz–Bautista, I., Huerta–Chagoya, A., Moreno–Macías, H., Rodríguez–Guillén, R., Ordóñez–Sánchez, M. L., Segura–Kato, Y., Mehta, R., Almeda–Valdés, P., Gómez–Munguía, L., Ruiz–De Chávez, X., Rosas–Flota, X., Andrade–Amado, A., Bernal–Barroeta, B., López–Carrasco, M. G., Guillén–Pineda, L. E., López–Estrada, A., Elías–López, D., Martagón–Rosado, A. J., Gómez–Velasco, D., Lam–Chung, C. E., ... Aguilar–Salinas, C. A. (2021). Familial hypertriglyceridemia: an entity with distinguishable features from other causes of hypertriglyceridemia. *Lipids in health and disease*, 20(1), 14.
<https://doi.org/10.1186/s12944-021-01436-6>
24. Goyal, A., Cusick, A. S., & Reilly, E. (2024). Familial Hypertriglyceridemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
25. Linton, M. F., Yancey, P. G., Davies, S. S., Jerome, W. G., Linton, E. F., Song, W. L., Doran, A. C., & Vickers, K. C. (2019). The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDTtext.com, Inc.
26. Taghizadeh, E., Esfehiani, R. J., Sahebkar, A., Parizadeh, S. M., Rostami, D., Mirinezhad, M., Poursheikhani, A., Mobarhan, M. G., & Pasdar, A. (2019). Familial combined

- hyperlipidemia: An overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. *IUBMB life*, 71(9), 1221–1229. <https://doi.org/10.1002/iub.2073>
27. Padda, I. S., Fabian, D., & Johal, G. S. (2023). Familial Combined Hyperlipidemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
 28. Scherer, J., Singh, V. P., Pitchumoni, C. S., & Yadav, D. (2014). Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *Journal of clinical gastroenterology*, 48(3), 195–203. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a>
 29. Matsuda, A., Makino, N., Tozawa, T., Shirahata, N., Honda, T., Ikeda, Y., Sato, H., Ito, M., Kakizaki, Y., Akamatsu, M., Ueno, Y., & Kawata, S. (2014). Pancreatic fat accumulation, fibrosis, and acinar cell injury in the Zucker diabetic fatty rat fed a chronic high-fat diet. *Pancreas*, 43(5), 735–743. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000129>
 30. Tushuizen, M. E., Bunck, M. C., Pouwels, P. J., Bontemps, S., van Waesberghe, J. H., Schindhelm, R. K., Mari, A., Heine, R. J., & Diamant, M. (2007). Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes care*, 30(11), 2916–2921. <https://doi.org/10.2337/dc07-0326>
 31. Winterbourn, C. C., van den Berg, J. J., Roitman, E., & Kuypers, F. A. (1992). Chlorohydrin formation from unsaturated fatty acids reacted with hypochlorous acid. *Archives of biochemistry and biophysics*, 296(2), 547–555. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(92\)90609-z](https://doi.org/10.1016/0003-9861(92)90609-z)
 32. Mateu, A., Ramudo, L., Manso, M. A., Closa, D., & De Dios, I. (2014). Acinar inflammatory response to lipid derivatives generated in necrotic fat during acute pancreatitis. *Biochimica et biophysica acta*, 1842(9), 1879–1886. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.06.016>
 33. de Oliveira, C., Khatua, B., Noel, P., Kostenko, S., Bag, A., Balakrishnan, B., Patel, K. S., Guerra, A. A., Martinez, M. N., Trivedi, S., McCullough, A., Lam-Himlin, D. M., Navina, S., Faigel, D. O., Fukami, N., Pannala, R., Phillips, A. E., Papachristou, G. I., Kershaw, E. E., Lowe, M. E., ... Singh, V. P. (2020). Pancreatic triglyceride lipase mediates lipotoxic systemic inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 130(4), 1931–1947. <https://doi.org/10.1172/JCI132767>
 34. Cai, Y., Yang, F., & Huang, X. (2024). Oxidative stress and acute pancreatitis (Review). *Biomedical reports*, 21(2), 124. <https://doi.org/10.3892/br.2024.1812>
 35. Pădureanu, V., Florescu, D. N., Pădureanu, R., Ghenea, A. E., Gheonea, D. I., & Oancea, C. N. (2022). Role of antioxidants and oxidative stress in the evolution of acute pancreatitis (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 23(3), 197. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11120>

36. Chang, Y. T., Chang, M. C., Su, T. C., Liang, P. C., Su, Y. N., Kuo, C. H., Wei, S. C., & Wong, J. M. (2008). Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clinical chemistry*, 54(1), 131–138. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.093492>
37. Qiu, M., Zhou, X., Zippi, M., Goyal, H., Basharat, Z., Jagielski, M., & Hong, W. (2023). Comprehensive review on the pathogenesis of hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis. *Annals of medicine*, 55(2), 2265939. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2265939>
38. Haney, M. S., Pálovics, R., Munson, C. N., Long, C., Johansson, P. K., Yip, O., Dong, W., Rawat, E., West, E., Schlachetzki, J. C. M., Tsai, A., Guldner, I. H., Lamichhane, B. S., Smith, A., Schaum, N., Calcuttawala, K., Shin, A., Wang, Y. H., Wang, C., Koutsodendris, N., ... Wyss-Coray, T. (2024). APOE4/4 is linked to damaging lipid droplets in Alzheimer's disease microglia. *Nature*, 628(8006), 154–161. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07185-7>
39. Surendran, R. P., Visser, M. E., Heemelaar, S., Wang, J., Peter, J., Defesche, J. C., Kuivenhoven, J. A., Hosseini, M., Péterfy, M., Kastelein, J. J., Johansen, C. T., Hegele, R. A., Stroes, E. S., & Dallinga-Thie, G. M. (2012). Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *Journal of internal medicine*, 272(2), 185–196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02516.x>
40. Wu, J. S., Li, W. M., Chen, Y. N., Zhao, Q., & Chen, Q. F. (2016). Endoplasmic reticulum stress is activated in acute pancreatitis. *Journal of digestive diseases*, 17(5), 295–303. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12347>
41. Han, X., Li, B., Bao, J., Wu, Z., Chen, C., Ni, J., Shen, J., Song, P., Peng, Q., Wan, R., Wang, X., Wu, J., & Hu, G. (2022). Endoplasmic reticulum stress promoted acinar cell necroptosis in acute pancreatitis through cathepsinB-mediated AP-1 activation. *Frontiers in immunology*, 13, 968639. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.968639>
42. Sah, R. P., Garg, S. K., Dixit, A. K., Dudeja, V., Dawra, R. K., & Saluja, A. K. (2014). Endoplasmic reticulum stress is chronically activated in chronic pancreatitis. *The Journal of biological chemistry*, 289(40), 27551–27561. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.528174>
43. Zhao, H. X., Fu, X. S., Zhou, X. Y., & Chen, X. (2015). Endoplasmic reticulum stress may not be involved in intestinal epithelial cell apoptosis in experimental acute pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*, 60(6), 1690–1698. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3542-y>

44. Bálint, E. R., Fűr, G., Kiss, L., Németh, D. I., Soós, A., Hegyi, P., Szakács, Z., Tinusz, B., Varjú, P., Vincze, Á., Erőss, B., Czimmer, J., Szepes, Z., Varga, G., & Rakonczay, Z., Jr (2020). Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 10(1), 17936. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74943-8>
45. Nawaz, H., Koutroumpakis, E., Easler, J., Slivka, A., Whitcomb, D. C., Singh, V. P., Yadav, D., & Papachristou, G. I. (2015). Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 110(10), 1497–1503. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.261>
46. Wan, J., He, W., Zhu, Y., Zhu, Y., Zeng, H., Liu, P., Xia, L., & Lu, N. (2017). Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. *Lipids in health and disease*, 16(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0517-3>
47. He, W. H., Zhu, Y., Zhu, Y., Liu, P., Zeng, H., Xia, L., Huang, X., Lei, Y. P., & Lü, N. H. (2016). *Zhonghua yi xue za zhi*, 96(32), 2569–2572. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011>
48. Rawla, P., Sunkara, T., Thandra, K. C., & Gaduputi, V. (2018). Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clinical journal of gastroenterology*, 11(6), 441–448. <https://doi.org/10.1007/s12328-018-0881-1>
49. Gubensek, J., Buturovic-Ponikvar, J., Romozi, K., & Ponikvar, R. (2014). Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PloS one*, 9(7), e102748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102748>
50. Chang CT, Tsai TY, Liao HY, Chang CM, Jheng JS, Huang WH, Chou CY, Chen CJ. Double Filtration Plasma Apheresis Shortens Hospital Admission Duration of Patients With Severe Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2016 Apr;45(4):606–12. doi: 10.1097/MPA.0000000000000507. PMID: 26491906.
51. Connelly-Smith, L., Alquist, C. R., Aqui, N. A., Hofmann, J. C., Klingel, R., Onwuemene, O. A., Patriquin, C. J., Pham, H. P., Sanchez, A. P., Schneiderman, J., Witt, V., Zantek, N. D., & Dunbar, N. M. (2023). Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *Journal of clinical apheresis*, 38(2), 77–278. <https://doi.org/10.1002/jca.22043>
52. He, W. H., Yu, M., Zhu, Y., Xia, L., Liu, P., Zeng, H., Zhu, Y., & Lv, N. H. (2016). Emergent Triglyceride-lowering Therapy With Early High-volume Hemofiltration Against

- Low-Molecular-Weight Heparin Combined With Insulin in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical gastroenterology*, 50(9), 772–778. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000552>
53. Elkhoully, M. A., Salazar, M. J., & Simons-Linares, C. R. (2019). Hypertriglyceridemia–Associated Drug–Induced Acute Pancreatitis. *Pancreas*, 48(1), 22–35. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001190>
 54. Das Pradhan, A., Glynn, R. J., Fruchart, J. C., MacFadyen, J. G., Zaharris, E. S., Everett, B. M., Campbell, S. E., Oshima, R., Amarenco, P., Blom, D. J., Brinton, E. A., Eckel, R. H., Elam, M. B., Felicio, J. S., Ginsberg, H. N., Goudev, A., Ishibashi, S., Joseph, J., Kodama, T., Koenig, W., ... PROMINENT Investigators (2022). Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *The New England journal of medicine*, 387(21), 1923–1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
 55. Skulas-Ray, A. C., Wilson, P. W. F., Harris, W. S., Brinton, E. A., Kris-Etherton, P. M., Richter, C. K., Jacobson, T. A., Engler, M. B., Miller, M., Robinson, J. G., Blum, C. B., Rodriguez-Leyva, D., de Ferranti, S. D., Welty, F. K., & American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology (2019). Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 140(12), e673–e691. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000709>
 56. Adiamah, A., Psaltis, E., Crook, M., & Lobo, D. N. (2018). A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(6 Pt A), 1810–1822. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.028>
 57. Balachandra, S., Virlos, I. T., King, N. K., Siriwardana, H. P., France, M. W., & Siriwardena, A. K. (2006). Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *International journal of clinical practice*, 60(2), 156–159. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00645.x>
 58. He, W. H., Zhu, Y., Zhu, Y., Liu, P., Zeng, H., Xia, L., Huang, X., Lei, Y. P., & Lü, N. H. (2016). *Zhonghua yi xue za zhi*, 96(32), 2569–2572. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011>
 59. Zafir, B., Saliba, W., Jubran, A., Hijazi, R., & Shapira, C. (2019). Severe Hypertriglyceridemia–Related Pancreatitis: Characteristics and Predictors of Recurrence. *Pancreas*, 48(2), 182–186. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001235>

60. Wu, B. U., Batech, M., Dong, E. Y., Duan, L., Yadav, D., & Chen, W. (2019). Influence of Ambulatory Triglyceride Levels on Risk of Recurrence in Patients with Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*, 64(3), 890–897. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5226-x>
61. Cao, X., Wang, H. M., Du, H., Chen, E. X., Yang, X. F., Wang, S. L., Ding, Y., & She, Z. F. (2018). Early predictors of hyperlipidemic acute pancreatitis. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(5), 4232–4238. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6713>
62. Kaplan, M., Ates, I., Akpınar, M. Y., Yuksel, M., Kuzu, U. B., Kacar, S., Coskun, O., & Kayacetin, E. (2017). Predictive value of C–reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBDP INT*, 16(4), 424–430. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(17\)60007-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(17)60007-9)
63. Hauser, S. C., Maselli, D. B., & Chandrasekhara, V. (2024). Acute pancreatitis. In S. C. Hauser (Ed.), *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review* (6th ed.). Mayo Clinic Scientific Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780197679753.003.0037>
64. Vaz, J., Akbarshahi, H., & Andersson, R. (2013). Controversial role of toll–like receptors in acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 19(5), 616–630. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i5.616>
65. Morteale, K. J., Wiesner, W., Intriere, L., Shankar, S., Zou, K. H., Kalantari, B. N., Perez, A., vanSonnenberg, E., Ros, P. R., Banks, P. A., & Silverman, S. G. (2004). A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR. American journal of roentgenology*, 183(5), 1261–1265. <https://doi.org/10.2214/ajr.183.5.1831261>
66. Rompianesi, G., Hann, A., Komolafe, O., Pereira, S. P., Davidson, B. R., & Gurusamy, K. S. (2017). Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD012010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012010.pub2>
67. De Lucia, S. S., Candelli, M., Polito, G., Maresca, R., Mezza, T., Schepis, T., Pellegrino, A., Zileri Dal Verme, L., Nicoletti, A., Franceschi, F., Gasbarrini, A., & Nista, E. C. (2023). Nutrition in Acute Pancreatitis: From the Old Paradigm to the New Evidence. *Nutrients*, 15(8), 1939. <https://doi.org/10.3390/nu15081939>
68. Nammour, T., Lee, A. A., McNabb–Baltar, J., Banks, P. A., & Jin, D. X. (2024). A Shift Toward Early Oral Feeding in Acute Pancreatitis. *Pancreas*, 53(2), e164–e167. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000002280>
69. Ramírez–Maldonado, E., López Gordo, S., Pueyo, E. M., Sánchez–García, A., Mayol, S., González, S., Elvira, J., Memba, R., Fondevila, C., & Jorba, R. (2021). Immediate Oral

- Refeeding in Patients With Mild and Moderate Acute Pancreatitis: A Multicenter, Randomized Controlled Trial (PADI trial). *Annals of surgery*, 274(2), 255–263.
<https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000004596>
70. Mao, E. Q., Tang, Y. Q., & Zhang, S. D. (2003). Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 9(11), 2622–2626.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i11.2622>
 71. Zerem E. (2014). Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World journal of gastroenterology*, 20(38), 13879–13892. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13879>
 72. Zuo, R., Ge, Y., Xu, J., He, L., Liu, T., Wang, B., Sun, L., Wang, S., Zhu, Z., & Wang, Y. (2023). The association of female reproductive factors with risk of metabolic syndrome in women from NHANES 1999–2018. *BMC public health*, 23(1), 2306.
<https://doi.org/10.1186/s12889-023-17207-0>
 73. Huang, C., Liu, J., Lu, Y., Fan, J., Wang, X., Liu, J., Zhang, W., & Zeng, Y. (2016). Clinical features and treatment of hypertriglyceridemia–induced acute pancreatitis during pregnancy: A retrospective study. *Journal of clinical apheresis*, 31(6), 571–578.
<https://doi.org/10.1002/jca.21453>
 74. Maringhini, A., Dardanoni, G., Fantaci, G., Patti, R., & Maringhini, M. (2021). Acute Pancreatitis During and After Pregnancy: Incidence, Risk Factors, and Prognosis. *Digestive diseases and sciences*, 66(9), 3164–3170. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06608-5>
 75. Stimac, D., & Stimac, T. (2011). Acute pancreatitis during pregnancy. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 23(10), 839–844.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328349b199>
 76. Gupta, M., Liti, B., Barrett, C., Thompson, P. D., & Fernandez, A. B. (2022). Prevention and Management of Hypertriglyceridemia–Induced Acute Pancreatitis During Pregnancy: A Systematic Review. *The American journal of medicine*, 135(6), 709–714.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.12.006>
 77. Maringhini, A., Rossi, M., Patti, R., Maringhini, M., & Vassallo, V. (2024). Acute Pancreatitis during and after Pregnancy: A Review. *Journal of clinical medicine*, 13(7), 2028.
<https://doi.org/10.3390/jcm13072028>
 78. Perak, A. M., Ning, H., Khan, S. S., Van Horn, L. V., Grobman, W. A., & Lloyd–Jones, D. M. (2020). Cardiovascular Health Among Pregnant Women, Aged 20 to 44 Years, in the United States. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e015123.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015123>
 79. Waage, C. W., Mdala, I., Stigum, H., Jenum, A. K., Birkeland, K. I., Shakeel, N., Michelsen, T. M., Richardsen, K. R., & Sletner, L. (2022). Lipid and lipoprotein concentrations during pregnancy and associations with ethnicity. *BMC pregnancy and childbirth*, 22(1), 246.
<https://doi.org/10.1186/s12884-022-04524-2>

80. Cruciat, G., Nemeti, G., Goidescu, I., Anitan, S., & Florian, A. (2020). Hypertriglyceridemia triggered acute pancreatitis in pregnancy – diagnostic approach, management and follow-up care. *Lipids in health and disease*, 19(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1180-7>
81. Jin, D., Tan, J., Jiang, J., Philips, D., & Liu, L. (2020). The early predictive value of routine laboratory tests on the severity of acute pancreatitis patients in pregnancy: a retrospective study. *Scientific reports*, 10(1), 10087. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66921-x>
82. İlhan, M., İlhan, G., Gök, A. F., Bademler, S., Verit Atmaca, F., & Ertekin, C. (2016). Evaluation of neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and red blood cell distribution width–platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *The journal of maternal–fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29(9), 1476–1480. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1051026>
83. Szatmary, P., Grammatikopoulos, T., Cai, W., Huang, W., Mukherjee, R., Halloran, C., Beyer, G., & Sutton, R. (2022). Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*, 82(12), 1251–1276. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01766-4>
84. Perrone, S., Brunelli, R., Perrone, G., Zannini, I., Galoppi, P., Di Giacomo, S., Morozzi, C., Pisciotta, L., & Stefanutti, C. (2019). A successful term pregnancy with severe hypertriglyceridaemia and acute pancreatitis. Clinical management and review of the literature. *Atherosclerosis. Supplements*, 40, 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosisissup.2019.08.032>
85. Hughes, D. L., Hughes, A., White, P. B., & Silva, M. A. (2021). Acute pancreatitis in pregnancy: meta-analysis of maternal and fetal outcomes. *The British journal of surgery*, 109(1), 12–14. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab221>
86. Javed, F., Hegele, R. A., Garg, A., Patni, N., Gaudet, D., Williams, L., Khan, M., Li, Q., & Ahmad, Z. (2025). Familial chylomicronemia syndrome: An expert opinion statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.03.013>
87. Shemesh, E., & Zafrir, B. (2019). Hypertriglyceridemia–Related Pancreatitis In Patients With Type 2 Diabetes: Links And Risks. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 12, 2041–2052. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S188856>
88. Berglund, L., Brunzell, J. D., Goldberg, A. C., Goldberg, I. J., Sacks, F., Murad, M. H., Stalenhoef, A. F., & Endocrine society (2012). Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(9), 2969–2989. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3213>